THÈSES

Présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L' UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir le Titre de DOCTEUR de l' UNIVERSITE

par

A. George CHERIAN

Ière THESE : "CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L' INFLUENCE DES PARATHYROÏDES ET DE LA THYROÏDE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT".

2ème THESE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

"LE PROBLEME DE LA CALCITONINE; LE RÔLE EVENTUEL DE L'HYPOPHYSE".

Soutenues le 7 MAI 1965 devant la Commission d'Examen

MM. MONNIER Président

STOLKOWSKY
LAGET
} Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0046

THÈSES

Présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L' UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir le Titre de DOCTEUR de l' UNIVERSITE

(Mention Sciences)

par

A. George CHERIAN

Ière THESE : "CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L' INFLUENCE DES PARATHYROÏDES ET DE LA THYROÏDE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT".

2ème THESE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

"LE PROBLEME DE LA CALCITONINE; LE RÔLE EVENTUEL DE L'HYPOPHYSE".

Soutenues le 7 MAI 1965 devant la Commission d'Examen

MM. MONNIER Président

STOLKOWSKY
LAGET
} Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

(Janvier 1965)

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

- PROFESSEURS -

Doyen .... M. ZAMANSKY

BRELOT	T	Analyse supérieure
PRENANT	T	Anatomie et histologie Comparée
GRASSE	T	Evolution des êtres Organisés
PREVOST	T	Chimie Organique
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie Végétale ORSAY
AUGER	T	Physique Quantique et Relativité
MONNIER	T	Physiologie Générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique ENS
CARTAN	T	Mathématiques ENS
LAFFITTNE	T	Chimie Générale
N. . .	T	Géométrie Supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale SPCN
CHRETIEN	T	Chimie Minérale
BOCQUET	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique ENS
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIERE	T	Géologie SPCN et sédimentologie ORSAY
GAUTHERET	T	Biologie Végétale PCB

LUCAS R.	T	Recherches Physiques
THOMAS A.	T	Biologie Cellulaire
ARNULF	T	Optique Appliquée
MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique PCB
FORTIER	T	Mécanique Expérimentale des Fluides
DRACH	T	Zoologie
QUENEY	T	Météorologie et Dynamique Atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHORN	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie Végétale SPCN
Mle CAUCHOIS	T	Chimie Physique
CHAMPETIER	T	Chimie Macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Géologie
TRILLAT	T	Microscopie et Diffraction Electronique
WIEMANN	T	Chimie Organique et Structurale
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste ORSAY
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories Physiques
AMIEL	T	Chimie Générale
HOCART	T	Minérallogie et Cristallographie
J. P. MATHIEU	T	Physique Optique
COUTEAUX	T	Cytologie
MAY	T	Zoologie
CHOQUET	T	Théorie des Fonctions et Topologie
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine
GUINIER	T	Physique des solides ORSAY
JOST	T	Physiologie Comparée
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Phys. Mathématiques

SCHWARTZ	T	Calcul Différentiel et Intégral
CHOUARD	T	Physiologie Végétale
MALAVARD	T	Aviation (Technique Aéronautique)
NORMANT	T	Synthèse Organique
BENARD	T	Chimie Minérale
BUVAT	T	Botanique ENS
DUGUE	T	Statistiques Mathématiques
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie Végétale Appliquée
MARECHAL	T	Optique Théorique et Appliquée
KIRRMANN	T	Théories Chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition
LELONG	T	Application de l'Analyse à la Géométrie
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HERITIER	T	Biologie Générale ORSAY
GRIVET	T	Radioélectricité ORSAY
PONCIN	T	Mécanique Générale
DUBREIL	T	Arithmétique et Théorie des nombres
QUELET	T	Chimie Organique
CAGNIARD	T	Géophysique Appliquée
LENNUIER	T	Physique MGP
RIZET	T	Génétique ORSAY
ROUTHIER	T	Géologie Appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique Théorique
DIXMIER	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY	T	Chimie Générale
AIGRAIN	T	Electrotechnique Générale
BRUSSET	T	Chimi Systématique
M. LEVY	T	Physique Théorique des hautes énergies ORSAY
Mme CHAIX	T	Chimie Biologique
Mme HUREL-PY	T	Biologie Végétale PCB

PANNETLER	T	Chimie Générale
BRUN	T	Mécanique des Fluides I
LEDERER	T	Chimie Biologique ORSAY
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (Agrégat.)
Mme LELONG	T	Mathématiques II ENS
BELLAIR	T	Géologie SPCN
COTTE	T	Physique Electricité
DUBOIS J. E.	T	Chimie Organique
LAMOTTE	T	Zoologie ENS
MICHEL A.	T	Chimie Minérale ORSAY
OLMER	T	Energétique Générale
ROUAULT	T	Electricité ORSAY
GAUTHIER	T	Mécanique Appliquée
BARCHEWITZ	T	Chimie Physique
BROSSEL	T	Physique Atomique
BUSER	T	Physiologie Comparée
CAMUS	T	Physiologie Végétale
CASTAING	T	Physique II Thermo ORSAY
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie
MOYSE	T	Physiologie Végétale ORSAY
Mme CHARNIAUX-COTTON	T	Evolution des êtres Organisés
POSSOMPES	T	Zoologie
PULLMANN	T	Chimie Quantique
TEILLAC	T	Physique Nucléaire et Radioactivité ORSAY
TONNELAT	T	Biologie Physico-Chimique ORSAY
VILLE	T	Econométrie
WILLEMART	T	Chimie PCB
DODE	T	Chimie ORSAY
FREYMANN	T	Recherches Physiques
GUINOCHET	T	Biologie Végétale SPCN ORSAY
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie Comparée
EHRESMANN	T	Topologie Algébrique

FRANCON	T	Physique SPCN
GLANGEAUD	T	Geographie Physique et Géologie Dynamique
DODEMENT	T	Mathématiques MGP
PISOT	T	Technique Mathématiques de la Physique
ROCH	T	Géologie
SCHATZMANN	T	Astrophysique
TERMIER	T	Géologie Générale
ZAMANSKY	T	Mathématiques Générale
LUCAS	T	Géologie
ALLARD	T	Chimie Physique
BERTHELOT	T	Physique des Particules fondamentales ORSAY
BRICARD	T	Météorologie et Physique de l'Atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	PSychophysiologie
FRIEDEL	T	Physique des Solides ORSAY
M. JULIA	T	Etudes des Moléculaires complexes
LENDER	T	Biologie Animale SPCN ORSAY
MAGAT	T	Physico-Chimie des radio-éléments
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie
MONOD	T	Chimie du Métabolisme
DENOIT	T	Physio animale ORSAY
DE POSSEL	T	Analyse Numérique
CHARLOT	T	Chimie Analytique
LEMEE	T	Ecologie Végétale ORSAY
GUERIN	T	Chimie MPC ORSAY
CHATELET	T	Chimi PCB
JEAN	T	Physique Nucléaire ORSAY
MATTLER	T	Physique SPCN
BERGERARD	T	Zoologie ORSAY
BERTEIN	T	Electronique ORSAY

BOUISSIERES	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermodynamique et Mécanique Physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des Grandes Régions du Globe ORSAY
FRANC	T	Biologie Animale PCB
SCHNELL		Botanique Tropicale
STOLKOWSKI	T	Physiologie Végétale
ACHER	T	Chimi Biologique
BAUDOIN	T	Biologie Animale PCB
BEAUMONT		Biologie Animale SPCN
BLAMONT		Géophysique Ionosphère
BOUREAU	T	Botanique
CURIE D.		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON	T	Chimie Organique ORSAY
ROLLET	T	Chimie Minérale
Mle JOSIEN	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY	T	Géométrie Algébrique et Théorie des Groupes
ARNOULT	T	Electronique ORSAY
CHAPELLE	T	Physique I ORSAY
DELANGE	T	Mathématiques I ORSAY
DENY	T	Mathématiques Générales ORSAY
GERMAIN	T	Mécanique Théorique des Fluides
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux Nucléaires ORSAY
BROCHARD	T	Physique PCB ORSAY
CABANNES	T	Mécanique Générale
LESIEUR	T	Mathématiques I ORSAY
MAZET	T	Mécanique Générale ORSAY
CAIRE		Géographie Physique et Géologie Dynamique
COMOLET	T	Mécanique des Fluides

CORABOEUF	T	Physiologie Animale ORSAY
DELLOUE	T	Physique de l'exosphere
GORENFLOT		Botanique II ORSAY
HOUILLON		Biologie Animale PCB
JULLIEN J.		Chimie SPCN ORSAY
MALGRANGE	T	Technique Mathématiques de la ORSAY
OLIVIER		Antropologie
NOZERAN	T	Botanique II ORSAY
BLANC-LAPIERRET		Physique ENS ORSAY
CHEVAUGEON	T	Botanique ORSAY
KAHANE	T	Mathématiques ORSAY
SAMUEL	T	Mathématiques ENS Féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie ORSAY
THIRY	T	Mécanique Céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT GUEUTAL	T	Physique Nucléaire et Radioactivité ORSAY
BOUGIS		Biologie Marine Villefranche/Mer
BRUHAT	T	Mathématiques MPC
BRUNN	T	Géologie Historique ORSAY
CHABBAL	T	Physique MGP ORSAY
DEHEUVELS	T	Mathématiques Propéd ORSAY
D'ESPAGNAT	T	Physique Théorique ORSAY
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie Végétale PCB
GUILBERT		Physique (CUS Orléans)
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Biologie Générale
LIONS	T	Analyse Numérique

HELLER	T	Physiologie Végétale
TORTRAT	T	Calcul des Probabilités
CAILLEUX	T	Géologie SPCN
MAGNAN		Physique Electricité
DAUDEL	T	Mécanique Ondulatoire Appliquée à la Chimie Théorique et à la Physique Nucléaire
Mle FOURCROY		Biologie Végétale SPCN
Mme CHOQUET-BRUHAT		Mécanique Analytique et Mécanique Céleste
Mle VEIL	T	Physiologie Générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Mécanique Physique et Expérimentale
NERON	T	Mathématiques MPC ORSAY
Mme PECKER-WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique Théorique ORSAY
GOURDIN		Physique Théorique des ORSAY Htes-énergies
LEHMANN	T	Physique Expérimentale des hautes énergies
NATAF	T	Physique Nucléaire et radioactivité ORSAY
ECHALIER		Biologie Animale PCB
BARRAUD		Physiologie Cellulaire
LIORET		Physiologie Végétale ORSAY
DARS		Géologie Structurale et Géologie Appliquée
CAMEFORT	T	Botanique (Agrégation)

VICHNIEWSKY	T	Mécanique Industrielle
BLAQUIERE		Electronique ORSAY
ARNOUS	T	Physique Théorique
CADIOT		Chimie Organique ENSCP
RIGAUDY		Chimie SPCN
COLLONGUES		Chimie CPEM
TALBOT		Génie Chimique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALLIAVIN	T	Mathématiques Propéd. ORSAY
GAUDEMAR		Chimie Propédeutique
PEREZ Y JORBA		Physique Expérimentale des Hautes Energies ORSAY
DAVID	T	Chimie (Agrégation ORSAY)
BROUSSE	T	Mécanique Théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique Expérimentale
LAZARD		Mathématiques MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
MAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique Propédeut.
NICOLAS		Géologie Appliquée
PANIGEL		Biologie Générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Mécanique Théorique des Fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB

UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories Physiques
HERVE	T	Mathématiques
JANCOVICI		Physique Atomique ORSAY
FALK-VAIRANT		Physique Nucléaire ORSAY
FETIZON		Chimie Propédeutique ORSAY
CERF		Mathématiques ORSAY
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST G.		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle FICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		Physique CPEM
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie ORSAY
CAGNIAC		Physique Agrégation ORSAY

LEBERRE	Zoologie ORSAY
SCHEFFER	Microbiologie ORSAY
de GENNES	Physique des Solides ORSAY
RIOU	Physique Nucléaire Expérimentale ORSAY
CLAUSER	Chimie Biologique ORSAY
CHEVALIER	Physiologie Animale ORSAY

LE SECRETAIRE GENERAL

R. POULLAIN

A

Monsieur MONNIER,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

Monsieur STOLKOWSKY,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

Monsieur LAGET

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Reims,

qui m'ont fait l'honneur de faire partie du jury de ma thèse.

A

Monsieur G. MILHAUD,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

en remerciement pour l'aide et les conseils qu'il m'a prodigué et en témoignage de ma très sincère reconnaissance.

Je remercie Monsieur J. P. AUBERT, Docteur ès-Sciences, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris, qui m'a aidé avec efficacité.

Qu'il me soit également permis de remercier mes camarades du Laboratoire des Isotopes de l' Institut Pasteur de Paris et tout particulièrement le Docteur M. S. MOUKHTAR et Mademoiselle A. M. PERAULT, Docteur ès-Sciences, qui ont contribué avec tant de cordialité à la réalisation de cette thèse.

Ce travail a bénéficié de l'aide technique de Mademoiselle B. TEUTSCH et Madame M. LAPORTE-DECULTIEUX: je leur adresse mes sincères remerciements.

- TABLE DES MATIERES -

PAGE

HISTORIQUE 1

Les glandes parathyroïdes 1

Extraction et purification de la parathormone 2

La Calcitonine 3

Activités biologiques de la parathormone 4

1. La calcémie 4
   Relation avec la Vitamine D 10
2. L'action de la parathormone sur l'absorption intestinale du calcium 11
3. L'action de la parathormone sur l'excrétion urinaire du calcium 13
4. L'action de la parathormone sur l'os 15
   - Démonstration d'une action directe sur le calcium osseux 15
   - Action sur les cellules osseuses 17
   - Mécanisme de la résorption osseuse 18
   - Action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux 20

L'influence de la glande thyroïde sur le métabolisme du calcium 21

Activité biologique de la glande thyroïde 22

1. La calcémie 22
2. L'action sur l'absorption intestinale du calcium 23
3. L'action sur l'excrétion rénale du calcium 23
4. L'action sur l'os 24

PAGE

- Action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux 25

5. L'action sur le bilan calcique 25

METHODES EXPERIMENTALES 27

- Le régime alimentaire 27
- La technique de thyroparathyroïdectomie 28
- La détermination de la calcémie 31
- Traitements hormonaux 31
- Le test au calcium 45 32
- Protocole expérimental 39
- Etude de la fixation du calcium dans les différentes parties du squelette 40

Etude histologique 41

RESULTATS 42

- La calcémie 43
- Le fonds commun calcique 44
- L'ingestion et l'absorption 45
- L'excrétion urinaire 46
- Le métabolisme osseux et le bilan calcique 46
- La teneur en calcium 48
- Répartition de la radioactivité dans le squelette 49
- Observations histologiques du fémur du rat thyroparathyroïdectomisé et après traitements à la thyroxine et à la parathormone 53

DISCUSSION 59

A - Méthodes d'études du métabolisme du calcium 59

PAGE

- Etudes cinétiques faites à l'aide du strontium..... 59
- Etudes cinétiques faites à l'aide du calcium radioactif..... 60

B - Interprétation des résultats..... 62
- L'action sur la calcémie..... 62
- L'effet sur l'absorption intestinale du calcium 63
- L'action sur l'excrétion rénale du calcium... 67
- L'action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux..... 68

CONCLUSIONS..... 73

BIBLIOGRAPHIE..... 76

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARATHYROIDES ET DE LA THYROIDE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT

ERRATA

Page	Para	Line	For	Read
3	1	11	Centrifugatian	Centrifugation
10	2	10	tissns	tissus
15	3	5	I!	Il
15	5	4	perphosaturie	hyperphosphaturie
16	2	5	qu	qui
17	3	2	parathyrroides	parathyroides
19	2	5	glycocoprotéines	glycoprotéines
	4	Last	diminuerail	diminuerait la
20	2	1	au cun	aucun
22	3	3 & 4	tétraiodothyroxine	tétraiodothyronine
25	3	6	1958	1956
34	1	10	nombrex	nombres
36	2	2	caleium	calcium
36	Formula	2	dR_{S_1}	dR_{s_1}
36	Formula	4	hR_{S_1}	hR_{s_1}
39	1	1	heurea	heures
40	1	Last	refroidie à dans	refroidi dans
40	4	5	apiphyses	epiphyses
42	3	2	pour différents	pour les différents
43	2	2	69	67
45	2	5	Donc, i	Donc, il
52	2	5	pourcentaces	pourcentages
52	Last para		$\overset{=}{+}$	=
53	2	2	recherecher	rechercher
55	I	3	des des vaisseaux	des vaisseux
61	1	6	tempst	temps t

Page	Para	Line	For	Read
64	2	Last	marqué exposé	marqué est exposé
65	4	Last	grole	grêle
67	3	10	Page 66	Page 45
71	1	2	alcium	calcium
72	1	8	s	si
76	4	3	of J Clin	of the thyroid hormone and thyroid disease. J Clin
76	8	2	e	et
77	5	2	Lt	LI
77	5	4	operativ	operative
80	9	5	of Quart	of calcium ions in the prevention of tetany Quart.
81	11	1	eoncepts	concepts
86	1	3	End	Edn.
88	6	2	excret on	excretion
89	4	2	growt	growth hormone
89	4	3	skelton	skeleton
89	7	2	vitro effect	vitro; effect
93	Last	1	Aetion	Action
93	Last	2	radlocalcium	radiocalcium

Wherever microgram is printed as /u, it is to be read as μ.

HISTORIQUE

Les glandes parathyroïdes.

SANDSTROM, en 1880, découvre la paire supérieure des glandes parathyroïdes au cours de cinquante autopsies pratiquées sur l'homme. Il décrit leur position et leur structure non seulement chez l'homme mais aussi chez plusieurs mammifères ; cependant, l'importance de la fonction de ces glandes ne sera reconnue que beaucoup plus tard, lorsque GLEY, en 1891, refait la découverte de SANDSTRÒM Il démontre que les symptômes aigus que la paratthyroïdectomie provoque chez certains animaux sont déterminés par l'élimination des glandes parathyroïdes au cours de l'ablation de la thyroïde, ce qui permet de conclure que les fonctions des glandes parathyroïdes sont distinctes et séparées de celles de la glande thyroïde. KOHN (1895) décrit la paire inférieure des parathyroïdes et signale que chaque animal possède quatre glandes parathyroïdes.

Embryologiquement, ces glandes d'origine endodermique, se forment dans les zones postérieures des troisièmes et quatrièmes paires des poches branchiales. Les cellules de la paire supérieure des parathyroïdes se développent des diverticules des quatrièmes poches tandis que celles de la paire inférieure se forment des diverticules des troisièmes poches. Les cellules épithéliales glandulaires se trouvent soit groupées de façon irrégulière, soit rangées en colonnes et séparées par des cloisons de tissu conjonctif. On distingue deux types de cellules dans ces glandes, les cellules de la lignée claire et celles de la lignée sombre qui, se formeraient, selon RUCART (1947, 1951) à partir de cellules souches à double potentialité.

MacCALLUM et VOEGTLIN démontrent, en 1909, que la fonction physiologique des parathyroïdes est liée à la teneur en calcium sérique. Ils remarquent que la parathyroïdectomie entraîne une tétanie hypocalcémique et que l'administration de calcium prévient l'apparition de ce syndrome, ainsi que le confirmeront HASTINGS et MURRAY en 1921.

Extraction et purification de la parathormone.

C'est à partir de 1923 que BERMAN, HANSON, HJORT et COLLIP essaient d'isoler l'hormone parathyroïdienne. En 1925, COLLIP réussit une purification partielle de l'hormone qui lui permet de mettre au point une méthode de dosage basée sur la mesure de l'élévation de la calcémie chez le chien normal, 15 à 18 heures après l'injection sous-cutanée de l'extrait hormonal. A l'aide de cette méthode il définit l'unité COLLIP comme "l'équivalent du centième de la dose d'extrait parathyroïdienne nécessaire pour élever en 15 heures, la calcémie d'un chien de 20 Kg., de 5 mg en moyenne pour 100 ml de sérum". Une autre unité, l'unité USP (United States Pharmacopeia) est définie comme "l'équivalent du centième de la dose d'extrait nécessaire pour élever, en 16 heures, la calcémie d'un chien de 20 Kg de 1 mg pour 100 ml de sérum, après injection d'hormone parathyroïdienne par voie sous-cutanée". Cette dernière unité est donc cinq fois plus petite que l'unité COLLIP.

MUNSON en 1955, met au point une méthode commode de dosage de la parathormone : des rats jeunes, soumis à un régime carencé en calcium depuis quatre jours sont parathyroïdectomisés par électro-cautérisation. Ils sont répartis en deux groupes dont l'un reçoit une injection d'extrait à doser et dont l'autre sert de témoin. La calcémie est mesurée 6 heures après l'injection. Il existe une relation linéaire entre le logarithme de la quantité d'hormone injectée et la différence entre les calcémies moyennes des deux groupes ; l'utilisation de cette relation permet le dosage d'extraits hormonaux. Les premières purifications importantes de l'hormone parathyroïdienne sont effectuées par FRIEDMAN et MUNSON (1958, 1959). Leur méthode comporte l'extraction des parathyroïdes de boeuf par l'acide chlorhydrique dilué, un fractionnement au sulfate d'ammonium et une séparation par chromatographie sur colonne de carboxyméthylcellulose. L'extraction de l'hormone à l'aide d'acide chlorhydrique dilué entraîne une dégradation partielle de l'hormone. AURBACH (1959) améliore cette méthode de purification en remplaçant le traitement à l'acide chlorhydrique par une extraction au phénol aqueux. RASMUSSEN et CRAIG utilisent le procédé d'AURBACH et obtiennent en 1959 par séparation par

contre-courant, un produit dont l'activité biologique, mesurée à l'aide de test de MUNSON, est de 150 à 200 unités USP / mg. Puis, RASMUSSEN et CRAIG (1961) obtiennent un produit hautement purifié, dont l'activité biologique est de 2500 à 3200 unités USP / mg. Les auteurs montrent, en outre, que l'hormone parathyroïdienne est une protéine composée d'une chaîne polypeptidique simple. Son homogénéité a été vérifiée par divers procédés: chromatographie sur papier dans les solvants butanol – acide acétique – eau ; chromatographie sur colonne de cellulose traitée à l'éthanol et sur colonne de sephadex ; ultracentrifugatian et séparation à contre-courant. Le poids moléculaire de l'hormone déterminé par sa composition en acides aminés et par ultracentrifugation est de 9500.

Dans ce procédé, la technique de séparation à contre-courant est longue et il se produit une transformation de l'hormone pendant la durée de l'expérience. Pour tourner cette difficulté, RASMUSSEN et CRAIG (1962) obtiennent un meilleur rendement en hormone aussi pure, en utilisant la technique de filtration sur gel de résine sephadex G – 50. Le produit purifié possède les deux propriétés biologiques les plus connues des extraits parathyroïdiens, à savoir, une activité hypercalcémiante et une activité phosphaturique.

La calcitonine.

COPP et Coll. (1961, 1962 a, 1962 b, 1964) admettent l'existence d'une seconde hormone parathyroïdienne qui serait hypocalciémiante Leurs travaux tendent à démontrer que le taux de la calcémie est maintenu grâce à l'action de deux hormones antagonistes, la parathormone hypercalcémiante et la calcitonine hypocalcémiante. Le mécanisme décrit par COPP est analogue à celui qui maintient la constance de la glycémie grâce à l'insuline et au glucagon. Les expériences de Mac INTYRE et Coll. (1963) qui consistent à perfuser la thyroparathyroïde du chien alternativement par du sang enrichi ou appauvri en calcium confirment l'essentiel des observations de COPP. Mais jusqu'à présent l'isolement et la purification de la calcitonine à partir des glandes parathyroïdes se sont heurtés à de grandes difficultés qui devront être surmontées pour que l'existence de la calcitonine soit définitivement établie.

Activités biologiques de la parathormone.

I – La calcémie.

Il est admis que la parathormone est responsable de la régulation homéostatique de la calcémie. Mac CALLUM et VOEGTLIN (1909) démontrent, comme nous venons de le voir, que la parathyroïdectomie pratiquée chez le chien entraîne une tétanie hypocalcémique qui peut être prévenue par l'administration de calcium. Des travaux ultérieurs effectués chez le chien (HASTINGS et MURRAY, 1921; COLLIP, 1925) confirment que les parathyroïdes interviennent dans la régulation de la calcémie, et que la parathormone est une hormone hypercalcémiante. La parathormone exerce une action semblable chez l'homme, chez qui la parathyroïdectomie provoque une chute de la calcémie aux environs de 70 mg/l ; l'administration de la parathormone chez les hypoparathyroïdiens élève la calcémie (ALBRIGHT et ELLSWORTH 1929; ALBRIGHT et REIFENSTEIN, 1948).

En ce qui concerne le mécanisme de l'hyper – ou de l'hypocalcémie, on a pensé avec ALBRIGHT et Coll. (1929) que l'action de l'hormone sur le calcium serait secondaire, l'effet primaire portant sur le métabolisme du phosphate. Cette hypothèse a été reprise par NEUFELD et COLLIP (1942), qui trouvent que l'extrait des glandes parathyroïdes n'a aucun effet sur la calcémie des animaux néphrectomisés. Elle ne s'accorde pas avec les résultats obtenus par d'autres chercheurs, pour qui l'injection d'extrait parathyroïdien élève la calcémie chez les animaux néphrectomisés (ELLSWORTH et FUTCHER, 1935; STOERK, 1943), ou thyroparathyroïdectomisés et néphrectomisés (TALMAGE et Coll , 1953). Enfin, on observe que les variations de la calcémie, après une parathyroïdectomie ou après traitement à la parathormone ont lieu indépendamment de celles de la phosphatémie (MUNSON, 1955. 1960; COPP et DAVIDSON, 1961). Il semble donc que l'on puisse exclure que l'action phosphaturique de la parathormone soit l'action primaire, dont dépendrait secondairement l'hypercalcémie.

Le rôle joué par les glandes parathyroïdes dans la régulation hormonale de la calcémie ressort nettement des expériences de

PATT et LUCKHARDT (1942). Elles démontrent que les glandes parathyroïdes sont sensibles à la teneur en calcium du sang. Si l'on perfuse les glandes thyroïdes et parathyroïdes avec du sang décalcifié et si on injecte ensuite le liquide de perfusion par voie intraveineuse au chien normal, la calcémie augmente entre 1, 5 et 3 heures. Les auteurs montrent également que la perfusion des glandes thyroïdes et parathyroïdes avec du sang normal suivi de l'injection du liquide de perfusion au chien normal n'entraîne pas une augmentation de la calcémie. Dans l'interprétation de cette expérience, PATT et LUCKHARDT admettent que le sang décalcifié provoque une libération de la parathormone qui est responsable de l'augmentation de la calcémie chez le chien normal.

McLEAN et URIST (1955) postulent l'existence d'un mécanisme de "feed back" négatif, qui serait responsable du maintien de l'homéostasie de la calcémie. Un abaissement de la teneur en calcium ionisé du sang, dont nous verrons l'importance dans les pages suivantes, provoquerait une sécrétion active de l'hormone parathyroïdienne alors qu'une élévation du taux de calcium ionisé entraînerait une diminution de la sécrétion de l'hormone. En l'absence des parathyroïdes les échanges physico-chimiques avec la fraction labile de l'os maintiendraient la calcémie à environ 70 mg/l. Chez les animaux normaux, l'hormone parathyroïdienne agirait sur la fraction stable de l'os qui assurerait l'élévation de la calcémie à 100 mg/l. TALMAGE (1956) complète le schéma de McLEAN en faisant intervenir une action très rapide de l'hormone sur le seuil rénal du calcium chez le rat.

COPP et Coll. (1962) réalisent des expériences analogues; ils isolent unilatéralement la glande thyroïde et les parathyroides qu'ils perfusent avec du sang enrichi en calcium. Ils observent que la perfusion abaisse la calcémie du chien, bien que les glandes parathyroïdes controlatérales soient intactes. De plus, la perfusion de la glande thyroïde seule avec du sang enrichi en calcium n'entraîne pas de modification de la calcémie. Ils concluent que la perfusion de sang enrichi en calcium déclenche la libération d'un facteur hypocalcémiant, provenant des glandes parathyroïdes qu'ils nomment "calcitonine". COPP

et HENZE (1964) confirment, par des expériences faites chez le mouton, leurs observations faites chez le chien. Il est, en effet, facile chez cet animal de perfuser les glandes parathyroïdes indépendamment de la glande thyroïde puisque les glandes parathyroïdes supérieures sont situées 2 à 3 cm au dessus de la glande thyroïde. Pour COPP, l'homéostasie du calcium sanguin est maintenue grâce à deux hormones parathyroïdiennes: l'une hypercalcémiante, la parathormone, et l'autre hypocalcéminate, la calcitonine. L'action de la parathormone est de longue durée, alors que celle de la calcitonine serait brève (COPP et Coll. 1962).

* * *

Après avoir exposé l'effet de la parathormone sur la calcémie globale, il convient maintenant de considérer plus précisément son action sur les diverses fractions du calcium sanguin. RONA et TAKAHASHI (1913) démontrent que le calcium sanguin existe sous deux formes, l'une diffusible et l'autre non-diffusible. La fraction non-diffusible est liée aux protéines. Une partie du calcium diffusible est complexée par du citrate. (McLEAN et HASTINGS, 1935 b). Chez l'homme ou chez le chien, la calcémie s'élève à 100 mg/l comportant 50 mg de calcium non-diffusible lié aux protéines, 45 mg. de calcium diffusible ionisé et 5 mg de calcium diffusible non-ionisé.

La forme biologiquement active du calcium sanguin semble être la forme ionisée et depuis plus de 30 ans divers auteurs essayent de mettre au point des méthodes de dosage du calcium ionisé. C'est ainsi que McLEAN et HASTINGS (1934) proposent la méthode biologique suivante. L'amplitude de la contraction ventriculaire du coeur de la grenouille est particulièrement sensible aux variations de concentrations en calcium ionisé et insensible aux variations de concentrations en calcium non-ionisé. Cette méthode présente l'inconvénient de n'être pas spécifique puisque la contraction ventriculaire est également sensible à la concentration d'autres ions tels que le magnésium, le potassium et à celle de divers acides organiques. En 1952, HOPKINS et Coll. mettent au point une méthode chimique, qui comporte l'ultrafiltration du sérum. Le gradient de pression est maintenu par un ajustement du niveau de mercure dans l'appareil et

l'ultrafiltration est effectuée à l'abri de l'air pour éviter les changements de pH. On détermine la quantité de calcium diffusible dans l'ultrafiltrat par la méthode de CLARK et COLLIP (1925) : précipitation du calcium sous forme d'oxalate, suivie d'une titration au permanganate de potassium. Dans ces conditions, HOPKINS trouve que 70% du calcium sérique est diffusible TORIBARA et Coll. (1957) utilisent la force centrifuge à 2000 tours par minute pendant trois heures à température et pH constants. Le calcium dans l'ultrafiltrat est précipité sous forme d'oxalate de calcium, redissous et dosé par la spectrophotométrie à flamme. Chez les sujets normaux la teneur en calcium diffusible varie entre 60 et 70% du calcium total. Ces chiffres sont proches de ceux trouvés par ROSE (1957), qui détermine la teneur en calcium ionisé et en calcium diffusible chez des sujets normaux par ultrafiltration. Il mesure la quantité de calcium ionisé dans l'ultrafiltrat à l'aide du spectrophotomètre en présence de murexide, et la quantité de calcium diffusible par titration à l'acide éthylènediamine tetraacétique en présence de murexide. La teneur en calcium ionisé chez l'adulte serait de 59, 3 à 65, 6 mg/l et celle du calcium diffusible non ionisé de 1, 5 à 5, 1 mg/l. La rigueur des résultats obtenus par cette méthode est contestable, compte tenu de la faible sensibilité de la réaction colorée au murexide et d'un éventuel déplacement de l'équilibre Ca^{++}/Ca diffusible non ionisé par le murexide.

NEUMAN et NEUMAN (1958) calculent la teneur en calcium diffusible non ionisé en tenant compte de la concentration du sérum en citrate, phosphate, bicarbonate et des coefficients d'activité Ils trouvent 65 mg/l de calcium diffusible dont 12 mg/l sont sous forme non ionisée.

La méthode qui serait théoriquement la meilleure consisterait à utiliser une électrode au calcium qui, à l'aide d'un montage en chaîne de concentration, donnerait directement une différence de potentiel proportionnelle à la concentration en calcium ionisé sans perturber, comme celà est nécessairement le cas dans les méthodes précédentes les conditions physicochimiques existantes (NEUHAUSEN et MARSHALL, 1922). Malheureusement des difficultés pratiques n'ont pas permis d'appliquer cette méthode jusqu' à présent.

Le problème de dosage de calcium ionisé est particulièrement important si l'on admet avec McLEAN et HASTINGS (1935 a, 1935 b) que la régulation de la calcémie par les parathyroïdes a pour effet de maintenir constant le taux de calcium ionisé. Nous avons précédemment indiqué que le calcium sanguin comporte une fraction non diffusible liée aux protéines de sang et une fraction diffusible, qui, en première approximation peut être considérée comme formée de calcium ionisé. Si l'on étudie la distribution du calcium entre les formes ionisées et liées aux protéines, on peut écrire la réaction suivante :

$$\left[Ca^{++} \right] + \left[Prot^{=} \right] \rightleftharpoons \left[CaProt \right]$$

à laquelle s'applique la loi d'action de masse :

$$\frac{\left[Ca^{++} \right] \times \left[Prot^{=} \right]}{\left[CaProt \right]} = K_{CaProt} = 10^{-2,22}$$

Si l'on néglige, en première approximation, la quantité de calcium diffusible non ionisé on peut écrire :

$$\left[\text{Ca Total} \right] \rightleftharpoons \left[CaProt \right] + \left[Ca^{++} \right]$$

$$\text{et } \left[\text{Prot. Totale} \right] \rightleftharpoons \left[CaProt \right] + \left[Prot^{=} \right]$$

Il en ressort que :

$$\left[\text{Ca Total} \right] = \frac{\left[Ca^{++} \right] \times \left[\text{Prot. Totale} \right]}{\left[Ca^{++} \right] + K} + \left[Ca^{++} \right]$$

Cette expression permet de calculer la concentration en calcium ionisé, si l'on connait K et la concentration du calcium total et celle des protéines totales.

McLEAN et HASTINGS ont établi un nomogramme permettant de calculer la teneur en calcium ionisé à partir de la teneur du sang en protéines et de la calcémie totale. De plus, le rapport $Ca^{++}/CaProt$ est déterminé par la teneur du sang en

protéine. Que la calcémie s'abaisse dans l'hypoparathyroïdisme ou qu'elle s'élève dans l'hyperparathyroïdisme, le rapport des concentrations Ca^{++}/CaProt devrait être constant, sous réserve de la variation du rapport Ca Prot/Prot=. BREEN et FREEMAN (1961) ont testé la validité de cette relation en étudiant la distribution du calcium dans le sang de rats normaux et de rats parathyréoprives. Par ultracentrifugation, ils séparent le calcium sanguin en calcium diffusible et en calcium lié aux protéines ; les quantités de calcium total et de calcium diffusible sont déterminées par titration à l'acide éthylènediamine tetraacétique en présence de calcéine W. Ils observent chez les rats parathyréoprives une diminution, par rapport aux normaux,

1) de la calcémie,
2) du calcium diffusible,
3) du rapport calcium diffusible/calcium total sérique,
4) de la quantité de calcium lié par gramme de protéine.

Ces auteurs obtiennent des résultats semblables chez les chiens thyroparathyroïdectomisés. L'injection d'extrait parathyroïdien chez ces chiens élève la calcémie, la teneur en calcium diffusible, la teneur en calcium liéaux protéines et le rapport calcium diffusible/calcium total sérique. Ils en concluent que la répartition du calcium dans le sang ne suit pas la loi d'action de masse postulé par McLEAN et HASTINGS et que les parathyroïdes n'ont pas d'action directe sur la liaison du calcium avec les protéines, mais qu'elles règlent la concentration du calcium sérique. Par contre, FANCONI et ROSE (1958) estiment que chez les hyperparathyroïdiens, la teneur en calcium ionisé augmente alors que celle du calcium lié aux protéines diminue Selon ces auteurs, il semblerait que la parathormone diminue l'efficacité de la liaison du calcium avec les protéines.

Quoiqu'il en soit, il semble établi que le calcium ionisé joue un rôle prépondérant dans les humeurs des animaux supérieurs et de l'homme, rôle qui est sans commune mesure avec les faibles quantités qui sont présentes dans l'organisme.

La teneur en calcium ionisé du sang peut être modifiée par des processus indépendants de la parathyroïde, par exemple,

par alcalose résultant d'une perte exagérée de gaz carbonique au cours de l'hyperpnée. L'appauvrissement en gaz carbonique de l'air alvéolaire est suivi d'une chute de la teneur en gaz carbonique du sang ce qui entraîne une diminution du bicarbonate/gaz carbonique ainsi que le pH. Lorsque l'hyperventilation se poursuit, il y a une augmentation du taux de bicarbonate dans le sang car les reins ne peuvent plus excréter suffisamment de bicarbonate. Le taux de calcium ionisé diminue et le rapport calcium ionisé/calcium non ionisé diminue également.

La teneur en calcium du sang peut être également modifiée par une variation de la concentration des ions phosphates. Les ions calcium et les ions phosphate existent dans le sang à des concentrations telles que le produit de solubilité, $\left[Ca^{++}\right]\left[HPO_4^{=}\right]$ est relativement constant. MONNIER et BONNET (1947) ont étudié la variation de la solubilité du chlorure de calcium, en fonction du pH, dans des tampons phosphate de concentrations diverses. Ils montrent que les ions $HPO_4^{=}$ peuvent se combiner avec les ions Ca^{++} sous forme de complexe soluble. Comme les phosphates existent an sein des tissns on peut donc prévoir que la concentration des ions Ca^{++} tissulaires variera en sens inverse du taux de phosphates libres à un instant donné On peut se demander si, dans le sérum, le produit $\left[\text{calcium total}\right] \times \left[\text{phospate total}\right]$ donne une représentation valable du produit de solubilité ionique $\left[Ca^{++}\right]\left[HPO_4^{=}\right]$. C'est le cas chez le sujet normal pour qui le facteur de O,2, ou O,3 permet de passer du premier au second produit de solubilité. (WALSER, 1962).

Relation avec la Vitamine D.

HARRISON et Coll. (1958) remarquent que la calcémie des rats carencés en Vitamine D n'augmente pas après l'injection d'extrait parathyroïdien. MARNAY et RAOUL (1959) et MARNAY (1961) confirment cette observation à la fois chez le rat normal et chez le rat parathyroïdectomisé et carencé en vitamine D. TOVERUD (1964) pour sa part fait des constatations opposées : la calcémie du rat carencé en Vitamine D tombe après parathyroïdectomie et remonte après l'administration

d'extrait parathyroïdien, ce qui indiquerait que l'action de la para thormone sur la calcémie serait indépendante de la Vitamine D.

2. *L'action de la parathormone sur l'absorption intestinale du calcium.*

De toutes les actions de la parathormone celle qui concerne l'absorption du calcium au cours de la digestion est la plus controversée.

ALBRIGHT et Coll. (1929, 1948) constatent que chez l'homme la parathormone a peu ou pas d'action sur l'absorption intestinale du calcium. Ils fondent leurs conclusions sur les résultats de bilans calciques pratiqués chez des hypoparathyroïdiens avant et après traitement à l'extrait parathyroïdien. WASSERMAN et COMAR (1961) reprennent la question chez le rat; ils mesurent l'absorption de Ca^{45} et Sr^{85} injectés avec 1 mg de calcium entraineur dans un segment ligaturé du duodenom ou de l'ileum chez des animaux parathyroïdectomisés depuis 24 heures. Deux heures après l'injection ils dosent la radioactivité résiduelle de l'intestin et calculent le taux d'absorption du calcium ou du strontium. *In vitro*, ils utilisent des anses intestinales inversées provenant de rats parathyroïdectomisés ou intacts et leurs résultats indiquent que la parathyroïdectomie ne modifie pas l'absorption du calcium. GRAN (1960) qui applique la méthode des bilans, et CLARK et SMITH (1964) qui gavent le rat parathyroïdectomisé avec du lait contenant du Ca^{45} arrivent à la même conclusion.

TALMAGE et ELLIOTT (1958 a) injectent du Ca^{45} directement dans des segments d'intestin ligaturé chez le rat parathyroïdectomisé depuis deux heures. Ils observent une diminution de 50% de l'absorption intestinale, par rapport à celle du rat normal. Par la suite, ils reviennent sur l'interprétation de leurs résultats et se montrent beaucoup moins affirmatifs car ils ont quelque difficulté à reproduire leurs résultats (TALMAGE,1962).

D'autres auteurs montrent, pourtant, que le rôle de la parathormone n'est pas négligeable. RASMUSSEN (1959) constate un ralentissement du transport actif du Ca^{45} de la muqueuse vers la séreuse d'anses intestinales inversées prélevées chez

le rat parathyreoprive. DOWDLE et Coll. (1960) étudient *in vitro* le transport actif du calcium qu'ils trouvent diminué chez le rat thyroparathyroïdectomisé, par rapport au rat normal, CRAMER et Coll. (1961) signalent que, chez le rat, la diminution de l'absorption du calcium consécutive à la parathyroïdectomie peut être corrigée par l'administration d'extrait parathyroïdien. Chez le chien thyroparathyroïdectomisé et supplémenté en thyroïde desséchée, CRAMER (1963) estime que l'absorption de calcium demeure à 70% environ de la valeur normale; le traitement à la parathormone ramène cette valeur à la normale.

Chez l'homme, l'action de la parathormone est particulièrement nette. MILHAUD et Coll. (1961), MILHAUD et AUBERT (1963) et MILHAUD et BOURICHON (1964) associent l'injection de Ca^{45} par voie intraveineuse à la méthode des bilans. Ils observent que les parathyroïdes influencent de manière hautement significative l'absorption du calcium au cours de la digestion. Ils montrent que chez les hypoparathyroïdiens l'absorption du calcium est diminuée de 50% par rapport à la normale et que l'administration de parathormone rétablit une absorption normale. Chez l'hyperparathyroïdien la quantité de calcium absorbé est fortement augmentée puisqu'elle est approximativement le double de la normale. KINNEY et Coll. (1963) confirment l'hyperabsorption de l'hyperparathyroïdisme.

Il convient d'ajouter que la vitamine D joue un rôle très important dáns l'absorption de calcium chez l'homme, particulièrement chez l'hypoparathyroïdien (MILHAUD & Coll. 1961, 1963) et chez le rat rachitique, (MILHAUD et Coll. 1960). *In vitro*, DOWDLE et Coll. (1960), SCHACHTER et Coll. (1961) retrouvent la diminution de l'absorption du calcium consécutive à l'administration d'un régime carencé en vitamine D et l'augmentation de l'absorption du calcium chez le rat normal recevant de la vitamine D. Selon DOWDLE et Coll. (1960) et, GRAN (1960) la thyroparathyroïdectomie n'a pas d'effet sur le transport ou l'absorption du calcium chez le rat carencé en vitamine D, l'administration de la vitamine D augmente l'absorption du calcium; mais le taux de cette augmentation est de moindre importance que chez l'animal normal. Par contre, TOVERUD (1964) observe que chez le rat carencé en vitamine

D, la parathyroïdectomie diminue le coefficient d'absorption intestinale de calcium c'est-à-dire, la fraction de calcium absorbée du régime alimentaire et celle du jus digestif. Des résultats variables obtenus après l'injection de l'extrait parathyroïdien ne lui permettent pas de tirer des conclusions définitives aux modifications apportées par la parathormone.

Il faut ajouter que la teneur du régime alimentaire en calcium est un autre facteur qui influence le taux d'absorption. Un régime pauvre en calcium augmente le taux d'absorption alors qu'un régime riche en calcium provoque une diminution de ce taux. Ce phénomène s'observe également chez le rat thyroparathroïdectomisé ; cependant chez celui-ci les valeurs absolues sont semblables à celles des rats normaux (KIMBERG et Coll. 1961).

En conclusion, le rôle de la parathormone lors de l'absorption du calcium semble être plus ou moins net suivant l'espèce considérée. Il a été nettement démontré chez l'homme ; il est plus difficile à mettre en évidence chez le rat, chez qui la variabilité des résultats peut tenir aux difficultés inhérentes aux techniques des anses intestinales inversées. Il semble donc très souhaitable de reprendre chez le rat les études faites chez l'homme à l'aide du Ca^{45} et de la méthode des bilans.

3—*L'action de la parathormone sur l'excrétion urinaire du calcium.*

Il est généralement admis que le calcium est excrété par les reins après filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire du calcium ionisé La quantité de calcium excrété dépend de la teneur en calcium diffusible du sérum, de la réabsorption tubulaire (95 à 99% du calcium filtré est réabsorbé), de la charge de calcium (la quantité de calcium qui afflue dans les tubules par unité de temps) et du volume de filtrat glomérulaire.

L'étude des clearances permet de suivre quantitativement les processus de l'élaboration de l'urine. On appelle "clearance" ou coefficient d'épuration rénale le volume de plasma qui, pendant un temps donné est complètement épuré d'une substance déterminée par le rein ; elle est exprimée en ml de plasma épuré complètement par minute.

Si l'on mesure la clearance rénale à l'aide d'une substance inerte, c'est-à-dire non réabsorbée, telle que l'inuline, la quantité excrétée est évidemment égale à la quantité filtrée. Lorsque la clearance rénale d'une substance donnée est inférieure à celle de l'inuline, on peut conclure à l'existence d'une réabsorption tubulaire. Au contraire, lorsque la clearance rénale d'une substance donnée est supérieure à celle de l'inuline on doit admettre l'existence d'une sécrétion tubulaire.

La parathormone influence l'excrétion urinaire du calcium: TALMAGE et Coll. (1954, 1955) observent que chez le rat l'excrétion du calcium urinaire s'élève dans les heures qui suivent la parathyroïdectomie, tandis que la calcémie s'abaisse. La calciurie retombe à une valeur normale 25 heures après l'intervention. Chez le rat normal l'injection de 100 U USP d'extrait parathyroïdien entraîne une hypocalciurie durant 4 heures alors que la calcémie s'élève. Puis après 25 heures la calciurie tend à augmenter (TALMAGE et Coll. 1954) Les variations immédiates de la calciurie après parathyroïdectomie ou après le traitement par l'extrait parathyroïdien sont indépendantes de la valeur de la calcémie, ce que les auteurs expliquent par une élévation du seuil rénal du calcium provoqué par la parathormone.

KLEEMAN et Coll (1961) constatent que la parathormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium chez le chien parathyroïdectomisé injecté avec l'extrait parathyroïdien, et chez l'homme. Chez l'hypoparathyroïdien la clearance rénale du calcium est augmentée tandis qu'elle est diminuée chez l'hyperparathyroïdien. L'administration d'extrait parathyroïdien diminue également la clearance rénale due calcium Les résultats obtenus par WIDROW et LEVINSKY (1962) à l'aide de "stop flow" pratiqué chez le chien confirment les résultats précédents.

WESSON et LAULER (1959) constatent que chez le chien, la réabsorption tubulaire du calcium s'effectue dans une partie distale du tubule rénal voisine de celle où s'effectue la réabsorption du potassium et du sodium. Chez le rat, la réabsorption a lieu non seulement dans la partie distale des tubules rénaux mais aussi dans la branche ascendante de l'anse de

HENLE ainsi que l'a montré l'analyse d'échantillons prélevés par microponction (LASSITER et Coll. 1962).

Seuls CANARY et KYLE (1959) prétendent que la parathormone n'a pas d'effet sur la réabsorption tubulaire du calcium ; ils constatent en effet que la quantité du calcium réabsorbée, exprimée en pourcentage de la quantité du calcium qui afflue dans les tubules par minute, est la même chez l'hyperparathyroïdien que chez le sujet normal.

Néanmoins, les résultats expérimentaux en faveur d'hypothèse selon laquelle la parathormone provoque une augmentation de la réabsorption du calcium paraissent plus fondés que ceux qui nient l'influence de la parathormone sur l'excrétion urinaire du calcium. Il reste, cependant, à préciser que malgré cette augmentation de la réabsorption dans les tubules rénaux, la parathormone entraîne l'hypercalciurie ; la quantité du calcium filtré est en effet plus grande que celle du calcium réabsorbé au niveau des tubules rénaux.

4–Action de la parathormone sur l'os.

Démonstration d'une action directe sur le calcium osseux.

Deux hypothèses différentes ont été avancées pour expliquer l'action de la parathormone sur l'os. L'une considère que la résorption du calcium de l'os serait subordonnée au métabolisme du phosphore alors que l'autre postule que l'action de la parathormone serait primaire et directe.

ALBRIGHT et Coll (1929, 1948) constatent que l'administration de la parathormone chez l'hypoparathyroïdien ou chez le sujet normal provoque une hypophosphatémie consécutive a une perphosphaturie et une modification de l'équilibre calcium-phosphate dans les humeurs. Le rétablissement de l'équiliore se ferait par l'intermédiaire de la résorption du calcium osseux: la calcémic s'élève, puis la calciurie. Chez l'hypoparathyroïdien les changements se font dans le même ordre mais en sens inverse : une hypophosphaturie suivie d'une hyperphosphatémie, puis une hypocalcémie suivie d'une hypocalciurie. Donc, ALBRIGHT et Coll. considèrent que la régulation de la calcémie dépend de l'excrétion rénale du phosphate,

Pour vérifier cette hypothèse, NEUFELD et COLLIP (1942) font des expériences chez des animaux néphrectomisés. Ils observent que l'administration d'extrait parathyroïdien ne provoque chez ces animaux aucun effet sur la calcémie. Chez des animaux normaux l'injection d'extrait parathyroïdien et de phosphate primaire de sodium, administré en quantité suffisante pour maintenir la phosphatémie constante, n'élève pas la calcémie. L'action primaire de la parathormone se situerait donc au niveau de l'excrétion rénale du phosphate. Les résultats de TWEEDY et Coll. (1950) chez le rat et de ceux de MILNE (1951) chez l'homme sont dans le même sens. Enfin, NEUMAN et Coll. (1964) observent que l'administration de parathormone chez le rat normal ne modifie pas le taux d'échange du calcium dans les tissus mous alors que le taux d'échange et de transport du phosphate est augmenté dans l'os, le rein et l'intestin. Ils concluent à une action primaire de la parathormone sur le phosphate tissulaire.

L'hypothèse d'une action osseuse directe est soutenue par COLLIP (1925). Il essaye de la démontrer 9ans plus tard (COLLIP et Coll. 1934) en injectant au rat néphrectomisé 40 U COLLIP d'extrait parathyroïdien pendant deux jours, ce qu provoque une résorption ostéoclastique du fémur Cette expérience n'est pas convaincante car l'expérience témoin, réalisée avec des animaux néphrectomisés non traités à l'extrait parathyroïdien, fait défaut. On sait depuis que la néphrectomie seule peut entrainer une résorption de l'os. Le doute envahit COLLIP lui-même au point de lui faire abandonner son hypothèse quelques années plus tard (NEUFELD et COLLIP, 1942).

SELYE (1942) observe que la parathormone injectée aux rats néphrectomisés provoque une résorption osseuse. Pour SELYE la résorption de l'os déterminé par la néphrectomie diffère de celle qui résulte de l'adminstration de parathormone; elle est de moindre importance et plus lente. INGALLS et Coll. (1943) et STOERK (1943) confirment que la parathormone conserve le pouvoir de résorber l'os chez le rat néphrectomisé, et MONAHAN et FREEMAN (1944) et GROLLMAN (1954) constatent le même phénomène chez le chien néphrectomisé.

Cependant, il est difficile de tirer une conclusion définitive des expériences précédentes car la néphrectomie pratiquée chez

un animal normal provoque une élévation de la sécrétion des glandes parathyroïdes (STOERK, 1943). Pour démontrer une action de la parathormone sur l'os, il est donc nécessaire de faire des études chez des animaux néphrectomisés et parathyroïdectomisés, ainsi que l'ont fait TALMAGE et Coll. (1953) chez le rat: la parathormone reste capable d'élever la calcémie chez les animaux néphrectomisés.

Les expériences les plus convaincantes font intervenir une action directe de la parathormone sur le tissu osseux. Lorsque les glandes parathyroïdes sont placées au contact de l'os parietal, elles provoquent des résorptions locales de l'os, (BARNICOT, 1948). CHANG (1951) refait les expériences de BARNICOT chez le rat et chez la souris avec diverses glandes endocrines. Il confirment que les parathyroïdes résorbent l'os, contrairement aux autres glandes, qui n'ont pas d'effet sur le calcium osseux.

In vitro, GAILLARD (1955) démontre que les glandes parathyrroïdes mises au contact de fragments d'os pariétaux prélevés chez des embryons de souris entraînent au bout de quelques jours l'apparition d'ostéoclastes et la résorption de l'os. En 1961, GAILLARD signale que l'extrait parathyroïdien ajouté au liquide de culture de l'os embryonnaire provoque une résorption analogue à celle qu'il observe avec les glandes parathyroïdes.

On peut donc admettre que la parathormone agit directement sur l'os.

En conclusion l'action directe de la parathormone sur le calcium osseux est bien établie; elle ne permet cependant pas de rejeter une action sur le phosphate, particulièrement dans les tissus mous.

Action sur les cellules osseuses.

Les études histologiques mettent en évidence que la résorption de l'os est liée à la présence d'osteoclastes. Lorsque la parathormone est administrée pendant plusieurs jours, SELYE

(1932) remarque, chez les rats, d'abord une phase de résorption ostéoclastique suivie d'une phase stimulatrice des ostéoblastes. Chez le rat néphrectomisé et parathyroïdectomisé soumis à des lavages péritoniaux, TALMAGE et Coll. (1957 a, 1960), montrent que le nombre des ostéoclastes est lié à la présence ou à l'absence des glandes parathyroïdes. Ils dénombrent dans un champ de microscope chez le rat normal 3, 5 osteoclastes ; chez le rat traité par 250 U USP de parathormone, ce nombre est de 4, 7. Il est de 2, 8 chez le rat parathyroïdectomisé ; il remonte à 3, 4 après injection de 50 U USP de parathormone. Si l'on provoque une augmentation de la sécrétion des glandes parathyroïdes chez le rat normal à l'aide de fluorure de sodium, le nombre d'ostéoclastes s'élève (TALMAGE et DOTY, 1962).

Nous avons déjà vu que GAILLARD (1955) observe une résorption ostéoclastique de l'os cultuvé en présence d'explants de parathyroïdes. En utilisant de la parathormone il observe une résorption de l'os ; la multiplication de gros ostéoclastes la dissolution de la matrice et la disparition des ostéoblastes (GAILLARD 1961). Pour GOLDHABER (1962 a, b) l'action de la parathormone sur une culture osseuse nécessite la présence d'oxygène. Si l'action directe de la parathormone est bien établie, le mécanisme biophysique par lequel le calcium osseux est libéré demeure controversée.

Mécanisme de la résorption osseuse.

La première question qui fut posée est celle de savoir sur quelle fraction de l'os la parathormone agit. Pour McLEAN et BLOOM (1937) McLEAN et URIST (1955) et McLEAN (1958) c'est la fraction lentement échangeable et stable du minéral osseux qui serait affectée par la parathormone par l'intermédiaire d'osteoclastes. WOODS et ARMSTRONG (1956) mesurent chez le rat qui a reçu du calcium^{45}, la variation de la radioactivité spécifique de l'os et celle de la calciurie, avant et après injection de parathormone. Ils confirment que la parathormone mobilise le calcium de la fraction stable du mineral osseux. CLARK et GEOFFROY (1958) observent à la suite d'une injection de 100 U USP de parathormone, que le rat excrète beaucoup moins de Ca^{45} dans les premières 24 heures que

dans celles qui suivent. Si la parathormone est injectée de 60 à 72 jours après l'administration de Ca^{45}, l'activité spécifique du calcium urinaire augmente, ce qui s'accorderait avec une action de la parathormone portant sur le calcium osseux déposé depuis un certain temps. TALMAGE et Coll. (1958 b, 1960, 1962) utilisent la technique du lavage péritoneal chez le rat et confirment que la parathormone agit uniquement sur la fraction stable du mineral osseux. Seul, BRONNER (1961) qui utilise des rats jeunes conclut que la parathormone agirait sur le calcium récemment déposé, c'est-à-dire, sur la fraction facilement échangeable de l'os.

La seconde question est de savoir si l'hormone parathyroïdienne agit sur la matrice. sur la phase minérale de l'os, ou sur les deux simultanément. ENGEL, (1952) et SHETLAR et Coll. (1961) remarquent que l'extrait parathyroïdien augmente le taux des mucoprotéines ou des glycocoprotéines dans le sang qui proviendraient de la matrice. Pour JOHNSTON et Coll. (1961, 1962) la parathormone entraîne à la fois la résorption de la phase minérale de l'os et celle de la matrice. Enfin, chez le rat qui a été néphrectomisé ou néphrectomisé et parathyroïdectomisé (TALMAGE, 1962) observe que l'administration de parathormone provoque une résorption du minéral osseux et de la matrice marquée à proline-^{14} C.

RICHELLE et BRONNER (1963) et RICHELLE (1964) observent que l'extrait parathyroïdien augmente la quantité de calcium échangeable dans les fractions d'os broyés ayant la densité la plus faible. En outre, la fraction osseuse de haute densité diminue considérablement sous l'effet du traitement.

La 3éme question est celle du mécanisme biochimique par lequel la parathormone provoque la dissolution du calcium osseux. Ce mécanisme impliquerait soit une accumulation d'acide citrique (NEUMAN et Coll. 1956, 1958), soit une augmentation de la production d'acide lactique (BORLE et Coll. 1960), soit une diminution de l'activité de la déshydrogénase isocitrique, (HEKKELMAN, 1963). Le cofacteur de la déshydrogénase isocitrique, est le triphosphopyridine nucléotide ; HEKKELMAN postule que la parathormone diminuerait «

quantité de triphosphopyridine nucléotide capable de se combiner à la déshydrogénase, ce qui entraînerait une accumulation de l'acide isocitrique qui solubilise les cristaux osseux.

Cependant à l'heure actuelle, au cun des mécanismes biochimiques proposés n'emporte complètement la conviction.

Action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux.

On s'accorde pour considérer que la parathormone augmente le catabolisme osseux. Divers auteurs ont essayé de préciser l'action de la parathormone sur trois paramètres. Le fonds commun calcique, l'anabolisme osseux et le catabolisme osseux. C'est ainsi que chez le rat parathyroïdectomisé RAISZ et HAMMACK (1959) mesurent 6 heures après l'injection de calcium^{45} la quantité de calcium échangeable de l'os et les tissus mous en divisant la radioactivité présente dans l'os et dans les tissus mous par la radioactivité spécifique de plasma. A l'aide de cette technique criticable pour plusieurs raisons, les auteurs concluent à une diminution de la quantité de calcium échangeable chez l'animal jeune parathyroïdectomisé; par contre, chez le vieux rat, la parathyroïdectomie est sans effet sur la quantité de calcium échangeable. Remarquons que la mesure du fonds commun calcique nécessite l'étude de la décroissance de la radioactivité spécifique du sang pendant 48 heures.

Chez le chien thyroparathyroïdectomisé et supplémenté en thyroïde desséchée, GOLDSMITH et Coll. (1961) injectent du Ca^{45} et expriment la décroissance de la radioactivité spécifique du sérum et de l'urine par une courbe biexponentielle. Les auteurs concluent à une diminution du fonds commun calcique chez l'animal parathyréoprive sans en indiquer l'importance.

Chez la souris traitée par 165 U USP de parathormone/kg pendant 22 jours puis injectée avec du Ca^{45}, RANNEY (1959) calcule le taux "d'accrétion" du calcium sur le tibia. Il remarque que la parathormone diminue la quantité de calcium stable fixé sur l'os (de 22, 3 /ugCa/ mg/hr à 19, 4/ug Ca/ mg/hr) et n'a pas d'effet sur la quantité de calcium échangeable de l'os.

Chez l'homme, les études concernant le rôle de la parathormone peuvent être résumées comme suit :

1. Chez l'hypoparathyroïdien, diminution du fonds commun calcique et de l'anabolisme osseux (HEANEY et WHEDON, 1958; MILHAUD et Coll. 1959; DYMLING, 1964).

2. Chez l'hyperparathyroïdien, augmentation du fonds commun calcique, de l'anabolisme et du catabolisme osseux, (LAFFERTY et PEARSON, 1963; MILHAUD et BOURICHON, 1964). DYMLING (1964) indique également une élévation du fonds commun calcique et de l'anabolisme osseux.

3. Chez l'hypoparathyroïdien traité à la parathormone, augmentation du fonds commun calcique et de l'anabolisme et du catabolisme osseux (MILHAUD et BOURICHON, 1964).

Si les études faites chez l'homme montrent nettement l'action de la parathormone sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolism osseux, chez les animaux, les résultats sont fragmentaires et méritent d'être précisés.

L'INFLUENCE DE LA GLANDE THYROÏDE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM

En lisant les travaux concernant l'action de la thyroïde sur l'os, on ne peut être que frappé par le peu d'intérêt que ce sujet a rencontré. Cette constatation est particulièrement vraie si on se réfère à la somme de travaux consacrés à la glande voisine, la parathyroïde. ASLING et EVANS (1956) ont publié une revue générale sur les relations thyroïde-os, d'où il ressort que la thyroxine influence profondément la croissance et la maturation du squelette. L'administration de thyroxine à la souris normale accélère la fermeture des cartilages de conjugaison, ce qui équivaut à avancer l'âge osseux (SILBERBERG et SILBERBERG, 1940). Chez le rat, la thyroparathyroïdectomie retarde le développement du squelette, l'âge osseux (RAY et Coll. 1954) et diminue la taille des chondrocytes (BECKS et Coll. 1942). La

thyroïdectomie pratiquée à l'aide d'iode 131 s'accompagne d'un retard de la croissance de l'os chez le singe (CRANE et Coll. 1954) et chez le rat (MATHIEU et Coll. 1961 ; ROSENTHAL et DOLJANSKI, 1961).

Chez le rat thyroparathyroïdectomisé, l'administration de la thyroxine rétablit une image histologique normale de l'os (BECKS et Coll. 1942; RAY et Coll. 1950), elle stimule la prolifération et l'élargissement des cellules du cartilage de conjugaison (BECKS et Coll. 1946).

Sans vouloir entrer dans le détail de la composition des hormones sécrétées par la glande thyroïde, on sait que les produits les plus connus sont la thyroxine (3,3', 5,5'—tétraiodthyroxine) et la 3,5,3'—tri-iodothyronine. La sécrétion de la thyroxine est beaucoup plus importante que celle de la tri-iodothyronine, qui est cependant 3 à 5 fois plus active que la thyroxine dans la plupart des tests utilisés comme méthode de dosage. Il n'existe cependant pas de différence qualitative dans le mode d'action des deux composés. La thyroxine peut donc être utilisée pour remplacer la sécrétion hormonale de la glande thyroïde chez l'animal thyroïdectomisé. Il convient cependant de mentionner une activité biologique de la thyroïde, qui semble distincte de celles que possède la thyroxine. Il s'agit de la thyrocalcitonine. HIRSCH et Coll. (1963) constatent que la parathyroïdectomie pratiquée par électrocautérisation abaisse la calcémie de façon plus importante et plus rapide que la thyroparathyroïdectomie chirurgicale Ils en concluent que la diminution de la calcémie chez les rats parathyroïdectomisés par électrocautérisation est favorisée par un facteur hypocalcémiant provenant de la thyroïde, qu'ils appellent "thyrocalcitonine". L'existence de la thyrocalcitonine est également confirmée par Mac INTYRE et Coll. (1963, 1964).

Activités biologiques de la glande thyroïde.

1 – *La calcémie.*

Chez l'homme, l'hyperthyroïdisme ne s'accompagne pas de modification de la calcémie selon AUB et Coll. (1929). Cependant, ROBERTSON (1942) constate l'existence d'une

hypocalcémie chez des malades atteints de thyrotoxicose, puisque leur calcémie moyenne est de 91,1 mg/I alors qu'elle est de 103,9 mg/I chez des sujets normaux. La différence serait hautement significative. L'ablation partielle de la thyroïde ramène la valeur à la normale. KLEEMAN et Coll. (1958) observent une hypercalcémie chez des malades atteints de thyrotoxicose apparemment secondaire à d'autres complications.

PUGSLEY et ANDERSON (1934 a) chez le rat, et LOGAN et Coll. (1942) chez le chien, signalent que l'administration de thyroïde desséchée ne modifie pas la calcémie. La thyroïdectomie pratiquée à l'aide d'iode 131 fait tomber parfois la calcémie de 98,4 ± 0,11 mg/I à 79,1 ± 0,91 mg/I (PARROT et Coll. 1958). Mais il s'agit toujours d'animaux qui ont reçu une forte dose d'iode 131 (50 à 90'/u C/g), chez qui la thyroïde et les parathyroïdes sont remplacées par du tissu fibreux, ce qui peut expliquer l'hypocalcémie.

Nous avons mentionné précédemment l'existence d'un facteur hypocalcémiant thyroïdien, la thyrocalcitonine. Les conditions expérimentales que nous avons utilisées ne nous ont pas permis de l'étudier.

2 – *L'action sur l'absorption intestinale du calcium.*

L'action de la thyroxine sur l'absorption du calcium au cours de la digestion a été très peu étudiée chez l'animal. MATHIEU et Coll. (1961) mesurent chez le rat, le gain net en calcium au niveau du tube digestif en utilisant l'oxyde de Titane, substance non absorbée. Ils ne trouvent pas de différence entre le rat ethyroïdé de 13 à 18 semaines et le témoin du même âge. Entre la 37 ème et la 42 ème semaines, le gain net est plus élevé chez le rat éthyroïdé que chez le rat normal. Remarquons que la technique utilisée ne permet pas de mesurer l'absorption du calcium et le problème de l'action de la thyroïde sur l'absorption du calcium au cours de la digestion reste entier.

3 – *L'action sur l'excrétion rénale du calcium.*

Chez l'homme, l'hyperthyroïdisme s'accompagne d'hypercalciurie (AUB et Coll. 1929 ; ROBERTSON, 1942 ; KRANE

et Coll. 1956 ; KLEEMAN et Coll. 1958). Chez des malades myxoedemateux, on constate l'existence d'une hypocalciurie (AuB et Coll. 1929; ROBERTSON, 1942; KRANE et Coll. 1956). Le traitement à la thyroïde desséchée augmente la calciurie de malades atteints de myxoedème (ROBERTSON, 1942 ; KRANE et Coll. 1956). Chez le rat normal, PUGSLEY et ANDERSON (1934 a, 1934 b) constatent que l'administration de la thyroïde desséchée où l'injection de thyroxine à la dose élevée de 200 µg/j entraîne une hypercalciurie. MATHIEU et Coll. (1961) observent une hypercalciurie importante chez le rat éthyroïdé âgé de 13 à 22 semaines. Ce résultat qui semble en contradiction avec les constatations précédentes chez l'homme ou chez le rat normal, peut s'expliquer simplement en admettant la conservation de l'activité des parathyroïdes après radio-thyroïdectomie.

4 – *L'action sur l'os.*

Chez le singe radiothyroïdectomisé, CRANE et Coll. (1954) observent que la largeur du cartilage de conjugaison est supérieure de 30% par rapport à la normale. Ils observent également une diminution de la vascularisation, du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes et un retard de l'ossification enchondrale, ce qui montre que l'anabolisme osseux est diminué. De plus ils remarquent une abondance de trabécules, une diminution des cavités médullaires, une augmentation de l'épaisseur et de la densité de l'os. Chez le cobaye normal, SOBEL et Coll. (1960) observent que l'administration de 25 µg de l-thyroxine ne modifie pas la croissance de l'os; elle arrête l'augmentation du poids de l'animal et diminue la teneur de l'os en substances minérales.

In vitro, FELL et MELLANBY (1955) montrent l'action de la thyroxine sur des os d'embryons de poulets. La l-thyroxine ajoutée au milieu stimule la maturation du cartilage, retarde la croissance et provoque la dégénérescence des cellules osseuses. LENGEMANN (1962) cultive les tibias d'embryons de poulets dans un milieu synthétique contenant due Ca^{45} et de la l-thyroxine. La l-thyroxine retarde la croissance de l'os et diminue la fixation de la radioactivité sur l'os.

MATHIEU et Coll. (1961) signalent que la teneur en calcium de l'os ne change pas chez le rat ethyroïdé, alors que le résidu minéral diminue : la thyroïdectomie ne modifierait pas la teneur en calcium de l'os et diminuerait la quantité d'autres constituants minéraux, dont la nature resterait à préciser.

Action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux.

L'hyperthyroïdisme. Chez l'homme, AUB et Coll. (1929) signalent que l'hyperthyroïdisme s'accompagne à la longue d'ostéoporose prononcée, ce qui implique que l'hypersécrétion de la thyroïde entraîne une raréfaction de la phase minérale de l'os, Chez l'hyperthyroïdien et chez des malades atteints de thyrotoxicose, KRANE et Coll. (1958) et DOW et STANBURY (1960) remarquent que le fonds commun calcique est augmenté ; HEANEY et WHEDON (1958), FRASER et Coll. (1960) et EISENBERG et GORDAN (1961) observent en plus une élévation de l'anabolisme osseux. Bien que ces auteurs observent une augmentation du fonds commun calcique ou de l'anabolisme osseux, ils utilisent des interprétations et des méthodes de calcul différentes qui ne permettent pas de comparer quantitativement leurs résultats, anisi que nous le verrons par la suite.

L'hypothyroïdisme. HEANEY et WHEDON (1958) utilisent les résultats obtenus par KRANE et Coll. (1956) et concluent à une diminution de la masse du fonds commun calcique ainsi que de l'anabolisme osseux chez l'hypothyroïdien. DOW et STANBURY (1960) observent également une diminution du fonds commun calcique.

5 – *L'action sur le bilan calcique.*

Il est généralement admis que le bilan calcique de l'hypothyroïdien est plus élevé que celui de l'hyperthyroïdien. Chez le lapin, il ressort des expériences de PARHON (1912) que l'ingestion de thyroïde desséchée diminue le bilan calclque. Chez le rat PUGSLEY et ANDERSON (1934 b) signalent que l'injection de 200/ug de thyroxine rend le bilan calcique négatif. Chez le rat ethyroïdé MATHIEU et Coll. (1961) indiquent que le gain net en calcium au niveau du tube digestif ne diffère pas

de celui du rat normal du même âge. Le gain net est appelé à tort bilan calcique ou calcium absorbé ; il ne tient compte ni de l'excrétion rénale qui est élevée chez le rat éthyroïdé, ni de la quantité de calcium endogène fécal.

METHODES EXPERIMENTALES

Les animaux utilisés sont des rats mâles Wistar âgés d'environ douze semaines. Ils sont divisés en 5 groupes de la manière suivante :

1)	animaux normaux	(N)	110 animaux
2)	animaux thyroparathyroïdectomisés	(X)	50 animaux
3)	animaux thyroparathyroïdectomisés et traités à la thyroxine	(+TH)	43 animaux
4)	animaux thyroparathyroïdectomisés et traités à la parathormone	(+PTH)	36 animaux
5)	animaux thyroparathyroïdectomisés et traités à la thyroxine et à la parathormone	(+TH +PTH)	44 animaux

Les animaux normaux pèsent entre 110 et 150 g. au moment du test au Ca^{45}. Les animaux opérés pèsent au même moment entre 80 et 120 g. et prennent peu de poids pendant les deux semaines qui suivent l'intervention.

Le régime alimentaire.

Les rats sont soumis à un régime alimentaire équilibré présenté sous forme de galettes séchées contenant des produits d'origine animale et végétale. Leur composition est rapportée ci-dessous :

Glucides (hydrolysables dans HCL IN)	31,7 %
Lipides (extractibles au chloroforme bouillant)	5,9 %
Azote (méthode de Kjeldahl)	3,3 %
Cendres	3,7 %

Phosphore	0,41%
Calcium	0,44%
Sodium	0,44%
Potassium	0,40%
Magnésium	0,09%

Les animaux mangent et boivent librement.

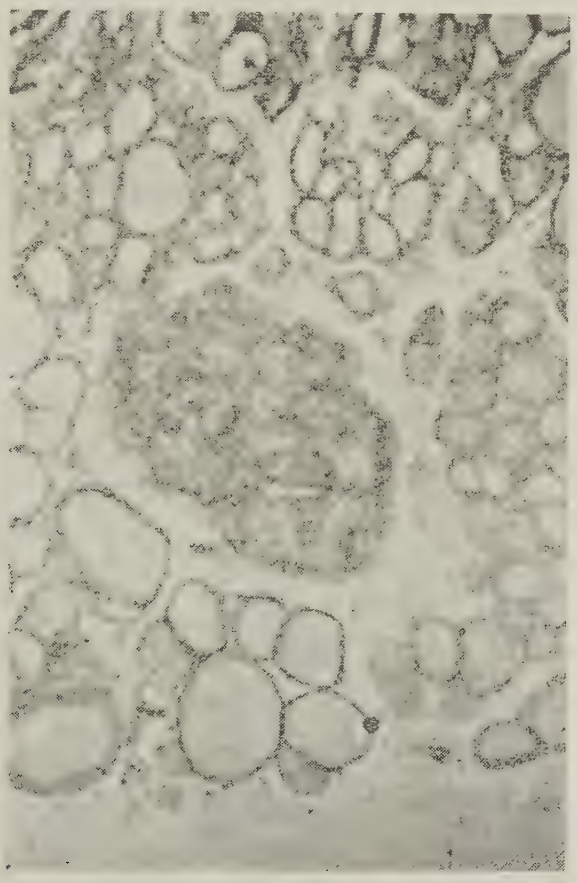
La technique de thyroparathyroïdectomie.

Chez le rat la thyroparathyroïdectomie peut être pratiquée soit par électrocautérisation, soit par exérèse chirurgicale. Nous n'avons pas obtenu avec l'électrocautérisation une baisse durable de la calcémie dans la majorité des cas. Si HIRSCH et Coll. (1963) observent une baisse importante de la calcémie en utilisant l'électrocautérisation des parathyroïdes, c'est vraisemblablement dû au fait que l'animal est soumis à un régime pauvre en calcium et que l'évolution de la calcémie est suivie dans les heures qui suivent l'opération.

Nous n'avons pas obtenu de meilleur résultat avec l'exèrèse chirurgicale des glandes parathyroïdes seules, ce qui peut s'expliquer si l'on admet l'existence dans certaines races de rats de parathyroïdes accessoires (VAN DYKE, 1959; KENNY, 1962). Nous nous sommes demandé si nos rats possédaient également des parathyroïdes accessoires. Pour le vérifier nous avons enlevé la paire supérieure et la paire inférieure des glandes parathyroïdes et fixé la thyroïde dans du formol à 10%. Les coupes en série sont colorées à l'hématoxyline-éosine. Sur les microphotographies reproduites dans les figures I et 2 on reconnaît la présence de glandes parathyroïdes accessoires situées à l'intérieur de la thyroïde. Cette constatation nous a conduit à pratiquer la thyroparathyroïdectomie totale qui provoque un abaissement durable de la calcémie: 70% des rats opérés ont une calcémie inférieure à 80 mg/l du 2ème au 15ème jour suivant l'opération.

La thyroparathyroïdectomie est pratiquée sous anesthésie à l'éther. La région du cou est rasée, puis une incision d'environ

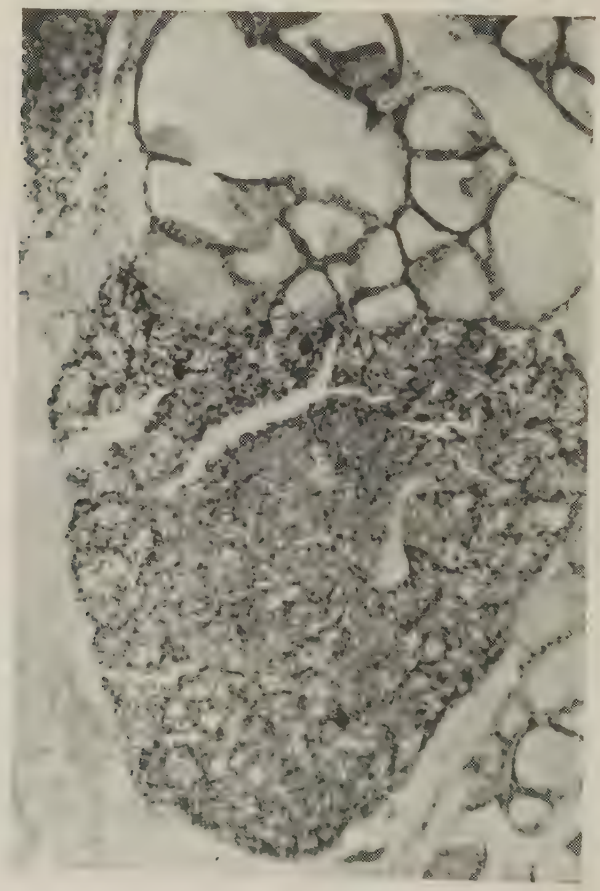
1,5 cm de long est faite dans le milieu du muscle sternohyoïdien. Les glandes salivaires sont écartées ; un rétracteur est disposé entre les deux parties du muscle sternohyoïdien pour dégager les glandes parathyroïdes et la thyroïde. A l'aide d'un microscope à dissection grossissant 6 fois, on sectionne l'isthme de la thyroïde.



— FIG. 1 —

Parathyroïde accessoire située dans la thyroïde.
(grossissement : 170 x).

La thyroïde et les parathyroïdes sont alors enlevées par aspiration, au moyen d'une pipette de verre recourbée et reliée à une pompe à vide, en évitant soigneusement de léser les nerfs récurrents. Puis on remet les muscles en place, on désinfecte le champ opératoire à l'auréomycine et on recoud la peau. Deux jours plus tard on évalue la calcémie ; on utilise les animaux dont la calcémie est inférieure à 80 mg/l.



— FIG. 2 —

Parathyroïde accessoire située dans la thyroïde.
(grossissement 340 x).

La détermination de la calcémie.

La calcémie est mesurée au spectrophotomètre à flamme " Eppendorf " qui est équipé de filtres colorés dont la sélectivité n'est pas parfaite. Il faut éliminer l'influence perturbatrice de l'ion sodium en déterminant dans un premier temps la natrémie et en introduisant une concentration adéquate de sodium dans les solutions étalons de calcium.

On utilise une flamme acétylène-air, dont la haute température permet l'excitation du calcium. Il faut également éviter l'interférence des anions phosphates du sérum avec le calcium en complexant le calcium à l'aide d'une solution du sel disodique de l'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA)

Solutions étalons.

La solution étalon de calcium contient par ml : 5/ug Ca, 160/ug Na et 42/ug d'EDTA. La solution étalon de sodium à 160/ug/Na/ml et 42/ug d'EDTA/ml sert à ajuster le zéro du spectrophotomètre à flamme.

Traitements hormonaux.

Le traitement aux hormones sur les rats thyroparathyroïdectomisés commence le 3ème jour après l'opération. Les animaux ne reçoivent pas d'hormones pendant les deux jours qui suivent l'intervention chirurgicale ; les doses injectées sont doublées les 3ème et 4ème jours. La thyroxine est administrée quotidiennement par voie intrapéritonéale, à raison d'une injection de 10/ug de dl-thyroxine. La parathormone est administrée par voie sous-cutanée à raison d'une injection de 25 unités USP par jour, donnée en deux fois. Les rats du groupe (+TH+PTH) reçoivent les mêmes quantités de thyroxine et de parathormone que ceux des groupes (+TH) et (+PTH). Les animaux sont soumis au test du calcium 45 les 13ème, 14ème et 15ème jours après l'opération. On mesure la calcémie à la fin de l'expérience sur l'ensemble des échantillons du sang prélevés pendant le test au Ca^{45}.

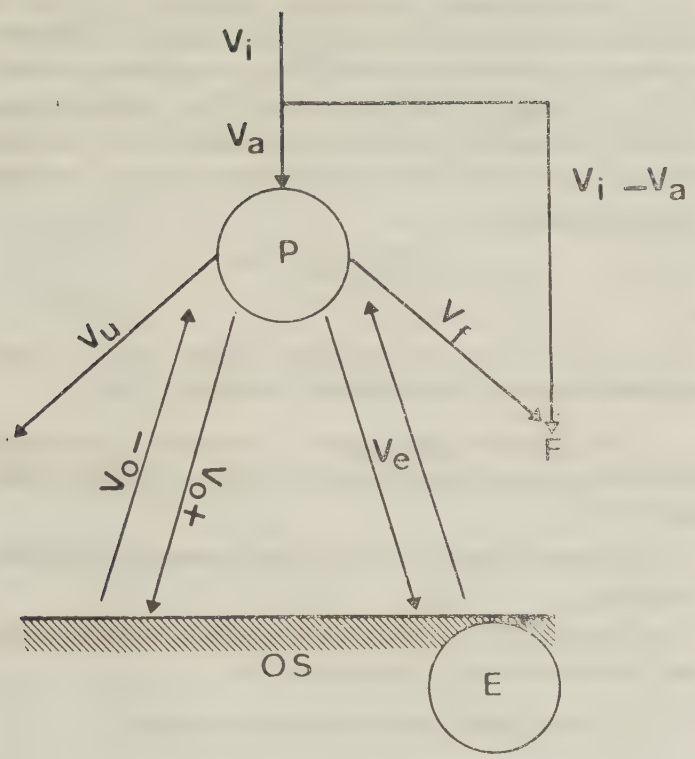
Le test au Ca^{45}.

Nous avons utilisé le schéma du métabolisme du calcium chez le rat établi par MILHAUD et Coll. (1960); il est rapporté sur la figure 3. Le schéma montre qu'une partie du calcium alimentaire (Vi) est absorbée par l'intestin (Va) et passe dans le sang. Le calcium plasmatique se trouve en équilibre dynamique par des phénomènes d'échanges, avec une masse de calcium beaucoup plus grande que celle du calcium sanguin et qui est appelée le fonds commun calcique (P et E). Du calcium est excrété par le rein à la vitesse Vu et par l'intestin à la vitesse Vf ; donc le calcium fécal total (F) comprend à la fois, le calcium alimentaire non absorbé (Vi – Va) et le calcium endogène excrété au niveau du tube digestif, Vf.

Le renouvellement physiologique de l'os comprend l'anabolisme osseux, V_{o+}, et le catabolisme osseux, V_{o-}, Ces deux processus sont mesurés par la fixation ou le départ de calcium de l'os.

Le calcium de l'os est soumis à deux phénomènes d'échanges l'un rapide avec le calcium sérique, et l'autre lent à la vitesse Ve avec une masse de calcium lentement échangeable représenté par le compartiment E (fig. 3). La masse de calcium qui participe à l'échange rapide n'est pas facilement accessible à l'analyse ; mais on peut calculer la masse du calcium qui participe à l'échange lent.

FIG. 3.—Schéma du métabolisme du calcium chez le rat. Les différents symboles " V " indiquent des quantités de calcium par unité de temps, c'est-à-dire des vitesses ; ils s'expriment en milligramme de calcium par jour.



– FIG. 3. –

Vi – quantité de calcium ingérée (mg/j).
Va – quantité de calcium absorbée (mg/j).
Vu – quantité de calcium excrétée par le rein (mg/j).
Vf – quantité de calcium excrétée par l'intestin (mg/j).
F – calcium total des selles (mg/j).
V_{o+} – quantité de calcium fixée sur l'os (mg/j).
V_{o-} – quantité de calcium détachée de l'os (mg/j).
Ve – quantité de calcium fixée sur l'os ou détachée de l'os par échange lent (mg/j),
P – compartiment rapidement échangeable du fonds commun calcique (mg).
E – compartiment lentement échangeable du fonds commun calcique (mg).

Nous rappellerons maintenant le principe de la méthode d'analyse. Lorsqu'on injecte du Ca^{45} par voie intraveineuse la décroissance de la radioactivité spécifique du calcium sérique R_s, entre O et 48 heures, est représentée dans un système semilogarithmique par la courbe rapportée sur la figure 4. La décroissance de R_s de 2 heures à 48 heures peut être exprimée par une somme de deux exponentielles

$$R_s = A\, e^{-at} + B\, e^{-bt}$$

où

A, B et a et b sont des nombrex positifs que l'on obtient expérimentalement en décomposant la courbe de Rs.

Cette fonction correspond à la variation de la radioactivité spécifique du calcium du fonds commun représenté dans la figure 3, où

– deux compartiments P et E sont sont soumis à un phénomène d'échange,

– du calcium radioactif sort irréversiblement du compartiment P par l'excrétion et par la fixation sur l'os.

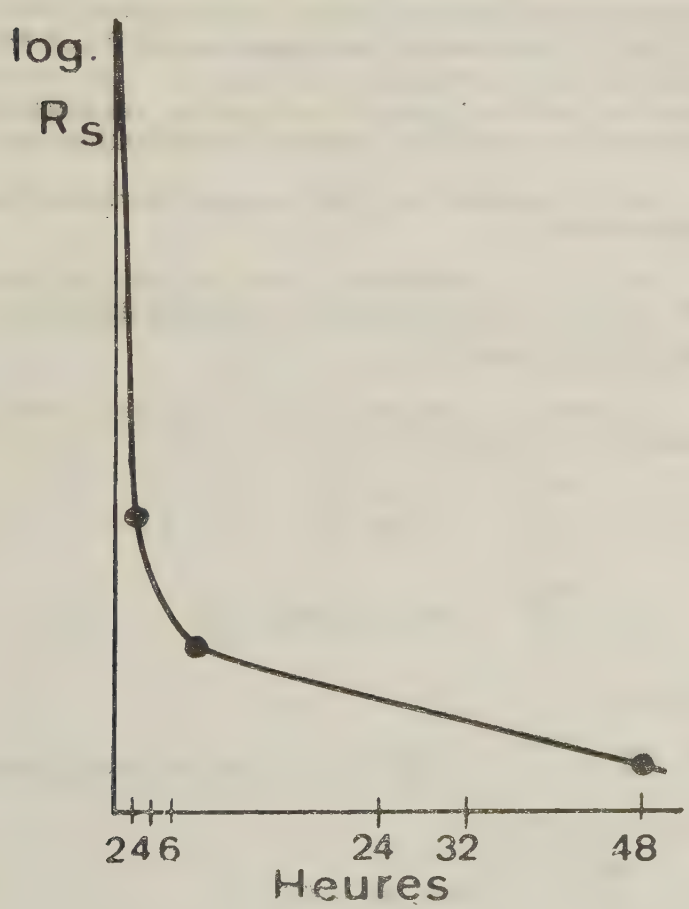
La connaissance expérimentale de l'équation

$$R_s = A\, e^{-at} + B\, e^{-bt},$$

de la radioactivité excrétée et du bilan calcique nous permet de calculer à l'aide d'une analyse mathématique les principaux paramètres du métabolisme du calcium.

La méthode d'analyse repose sur un modèle composé de deux compartiments (Fig. 3). Rappelons que le compartiment P du fonds commun calcique comprend le calcium sérique, le calcium des liquides extracellulaires, le calcium des tissus mous et celui de l'os soumis à l'échange ionique (échange rapide entre le calcium ionisable de l'os et le calcium sérique). Tous ces différents types de calcium s'échangent rapidement entre eux. Puisque les échanges dans P sont très rapides, une injection de calcium radioactif à un animal par voie intraveineuse équivaut à une injection directe dans P.

Le calcium sort du compartiment P de façon irréversible dans l'urine à la vitesse Vu, dans les selles à la vitesse Vf et dans l'os en participant à l'anabolisme osseux à la vitesse V_{o+} et de façon réversible dans la masse de calcium soumise à l'échange lent E à la vitesse Ve. La vitesse totale de sortie



– FIG. 4 –

Représentation de la variation du logarithme de la radioactivité spécifique du calcium sérique, R_S en fonction du temps.

irréversible de calcium hors du compartiment P est représentée par V_T qui peut s'écrire :

$$V_T = Vu + V_f + V_{o+}$$

Le calcium qui entre dans le compartiment P est le calcium absorbé au niveau de l'intestin (Va), le calcium résorbé de l'os dans le processus de catabolisme osseux (V_{o-}) et le calcium lentement échangeable à la vitesse Ve. Le temps de l'expérience, soit deux jours est trop court pour que le calcium détaché de l'os soit radioactif (AUBERT et MILHAUD, 1960).

Pour la résolution du système on peut donc raisonner sur le schéma suivant :

Soit Ri la radioactivité totale injectée au temps t=O ; R_S et R_{S_1}, les radioactivités spécifiques des compartiments P et E au temps t.

Les variations de ces radioactivités spécifiques en fonction du temps peuvent s'exprimer sous la forme

$$\frac{dR_S}{dt} = -R_S\left(\frac{Ve}{P} + \frac{V_T}{P}\right) + R_{S_1}\frac{Ve}{P} \qquad (1)$$

$$\frac{dR_{S_1}}{dt} = -R_{S_1}\left(\frac{Ve}{E}\right) + R_S\left(\frac{Ve}{E}\right) \qquad (2)$$

Si l'on pose

$\frac{Ve}{P} = f$; $\frac{V_T}{P} = g$; $\frac{Ve}{E} = h$, le système des deux équations (1) et (2) devient :

$$\frac{dR_S}{dt} = -(f+g)\,R_S + f\,R_{S_1} \qquad (3)$$

$$\frac{dR_{S_1}}{dt} = hR_S - h\,R_{S_1} \qquad (4)$$

Les solutions d'un tel système d'équations sont de la forme :

$$R_s = Ae^{-at} + Be^{-bt} \qquad (5)$$

$$R_{s_1} = -Ce^{-at} + Ce^{-bt} \qquad (6)$$

où A, B, C, a et b sont des nombres positifs.

Compte tenu de ces expressions, les variations des radioactivités spécifiques R_s et R_{s_1} en fonction du temps s'écrivent :

$$\frac{dR_s}{dt} = -aAe^{-at} - bBe^{-bt} \qquad (7)$$

$$\frac{dR_{s_1}}{dt} = aCe^{-at} - bCe^{-bt} \qquad (8)$$

L'identification des équations 3 et 7 d'une part et 4 et 8 d'autre part va nous permettre d'évaluer, à partir de ces données expérimentales, les principaux paramètres du métabolisme calcique. Nous pouvons écrire :

$$\frac{dR_s}{dt} = -(f+g)\,(Ae^{-at} + Be^{-bt}) + f(-Ce^{-at} + Ce^{-bt}) = -aAe^{-at} - bBe^{-bt} \qquad (9)$$

$$\frac{dR_{s_1}}{dt} = h\,(Ae^{-at} + Be^{-bt}) - h(-Ce^{-at} + Ce^{-bt}) = aCe^{-at} - bCe^{-bt} \qquad (10)$$

Considérons séparément les facteurs de e^{-at} et ceux de e^{-bt}. Les expressions (9) et (10) deviennent :

$$e^{-at}(-aA + (f+g)A + fC) + e^{-bt}(-bB + (f+g)B - fC) = 0 \qquad (11)$$

$$e^{-at}(aC - hA - hC) + e^{-bt}(-bC - hB + hC) = 0 \qquad (12)$$

Pour que ce sytème admette des solutions, il faut que les termes en e^{-at} et e^{-bt} soient nuls. Nous avons ainsi un système de 4 équations linéaires à quatre inconnues, f, g, h, et C

$$(f+g-a)\,A+fC=0 \qquad (13)$$

$$(f+g-b)\,B-fC=0 \qquad (14)$$

$$(a-h)\,C-hA=0 \qquad (15)$$

$$(h-b)\,C-hB=0 \qquad (16)$$

dont la résolution nous donne les expressions suivantes :

$$f=\frac{Ve}{P}=\frac{(a-b)^2\,AB}{(aB+bA)(A+B)} \qquad (17)$$

$$g=\frac{V_T}{P}=\frac{ab\,(A+B)}{aB+bA} \qquad (18)$$

$$h=\frac{Ve}{E}=\frac{aB+bA}{A+B} \qquad (19)$$

$$C=\frac{aB+bA}{a-b} \qquad (20)$$

Calcul de P. L'équation de décroissance de la radioactivité spécifique du calcium sérique donne au temps zéro une valeur R_{s_o}. Comme l'homogénéisation dans P est très rapide, on peut admettre, qu'il n'y a pratiquement pas de perte de radioactivité, et P est donné par la relation :

$$P=\frac{Ri}{R_{s_o}} \qquad (21)$$

Connaissant Ri et R_{s_o} on en déduit P ; les équations (17), (18), (19), permettent alors de calculer V_T, Ve et E.

Calcul de Vu. On recueille l'urine du rat entre O et 72 heures et dose la radioactivité totale (R_u) ; si l'on suppose que la radioactivité spécifique de l'urine est analogue à celle du sérum (MILHAUD et AUBERT, 1958), Vu est donné par la relation :

$$Vu=\frac{R_u}{\int_0^{72} R_s\,(t)} \qquad (22)$$

Calcul de Vf. On recueille les selles entre 6 et 54 heurea (carmin) et dose la radioactivité totale R_f, Vf est donné par ls relation :

$$Vf = \frac{R_f}{\int_6^{54} R_s\,(t)} \qquad (23)$$

Calcul de V_{o+}. Comme $V_T = V_{o+} + Vu + Vf$ et que l'on connait V_T, Vu et Vf, on déduit V_{o+} par différence.

Mesure de Vi. C'est la quantité de calcium ingéré par jour.

Mesure de F. Il correspond au calcium fécal total par jour.

Mesure de Va. Comme $F = Vi - Va + Vf$ et que l'on connaît F, Vi et Vf, on en déduit Va.

Mesure de V_{o-}. Le bilan $\Delta = Vi - (F + Vu)$. Ce bilan est égal aussi à $V_{o+} - V_{o-}$; connaissant Δ et V_{o+} on déduit facilement V_{o-}.

Protocole expérimental.

On injecte environ 45 /uC de Ca^{45} de haute radioactivité spécifique (18 mC/mg) sous forme de chlorure de calcium par voie intraveineuse au temps O et les animaux sont mis dans des cages séparées. On leur prélève 100 /ul environ de sang dans le sinus rétro-orbitaire à 2, 4, 6, 24, 32 et 48 heures après l'injection de Ca^{45}. On centrifuge le sang et on étale 10 /ul de sérum sur des plaques d'aluminium. Les plaques sont séchées et comptées à l'aide d'un passeur automatique d'échantillon automatique à flux gazeux. La radioactivité totale est divisée par la calcémie pour calculer la radioactivité spécifique, exprimée en coups/min/mg de calcium. D'autre part, on fait ingérer au rat, à l'aide d'une sonde, une suspension de carmin 6 et 54 heures après l'injection radioactive et l'on recueille les selles émises pendant cette période.

Les selles sont minéralisées au four à mouffle à 500°C pendant trois heures. Les cendres sont extraites à chaud par de l'acide chlorhydrique 6N et le résidu est extrait deux fois par l'acide chlorhydrique N. Les extraits sont filtrés et amenés à pH4 à l'aide d'ammoniaque concentrée et d'acide acétique en présence de rouge de méthyle. On amène à 50 ml par de l'eau distillée. La radioactivité des selles est déterminée en étalant 20 /ul de la solution sur plaque d'aluminium. Après – séchage on compte à l'aide d'un compteur de Geiger Muller. Le calcium total fécal est dosé par précipitation à l'oxalate. On ajoute à une partie aliquote de l'extrait une solution saturée d'oxalate d'ammonium en excès, on ajuste le pH à 4 et on chauffe au bain-marie bouillant pendant 5 minutes. On centrifuge les tubes après refroidissement et on vérifie que la précipitation est totale à l'aide d'une goutte d'oxalate d'ammonium saturée. Le précipité est lavé deux fois à l'eau distillée, une fois à l'alcool absolu et une fois à l'éther. Finalement, le précipité est séché au four à 100°C, refroidi à dans un dessicateur et pesé.

On recueille sur papier filtre l'urine émise entre O et 72 heures. Les papiers filtres sont ensuite brûlés au four à 500°C pendant deux heures; les cendres sont extraites comme précédemment pour les selles. La radioactivité de l'urine est mesurée en étalant 20 /ul de l'extrait sur plaque d'aluminium. Après séchage on compte au compteur Geiger Muller.

Pendant la durée de l'expérience, les animaux boivent de l'eau distillée à leur gré, des galettes séchées leur sont offertes dès la 6ème heure suivant l'injection de Ca^{45}. Les galettes sont pesées à la 6ème et à la 54ème heure ; la quantité consommée permet de calculer la quantité de calcium ingérée pendant cette période.

Etude de la fixation du calcium dans les différentes parties du squelette.

A la fin de l'expérience, des animaux de chaque groupe sont sacrifiés en vue de mesurer la fixation du calcium dans les différentes parties du squelette, qui sont groupées comme suit : le crâne y compris les machoires et les dents ; les vertèbres ; les diaphyses, les apiphyses et les métaphyses ; les os plats ; le

pattes. Les os sont minéralisés au four à mouffle et les cendres sont extraites et analysées comme il a été décrit ci-cessus pour les selles.

Etude histologique.

En vue d'étudier les altérations de la structure de l'os provoquées par la double ablation et le traitement aux hormones, des rats de chaque groupe sont sacrifiée à la fin de l'expérience. Les fémurs sont fixés dans le formol à 10%, décalcifiés dans l'acide éthylène diamine–tétraacétique à 5% pendant 7 à 15 jours en renouvelant la solution décalcifiante le 5ème jour. Les os sont inclus dans la paraffine et les coupes de 8 /u sont colorées à l'hématoxyline-éosine.

RESULTATS

Les résultats du présent travail concernent les paramètres suivants ; la calcémie, les deux compartiments du fonds commun calcique P et E, la quantité du calcim ingéré (Vi), le taux d'absorption, α, qui est le rapport du calcium absorbé au calcium ingéré, l'excrétion urinaire (Vu), l'anabolisme osseux (V_{o+}), le catabolisme osseux (V_{o-}) et le bilan calcique ($\triangle$).

On compare la moyenne des différentes grandeurs afin de connaître les variations du métabolisme du calcium à la suite des diverses ablations et après traitement par les hormones.

Les résultats comprennent la moyenne M et l'erreur type de la moyenne Sm pour différents paramètres étudiés. Pour le coefficient d'absorption, qui est un rapport, on a utilisé le coefficient de régression entre la quantité de calcium absorbée et la quantité de calcium ingérée.

Pour faciliter la comparaison des valeurs obtenues groupe par groupe les moyennes et les erreurs types de la moyenne sont rapportées sur la Figure 5 à 13. Pour chaque groupe les valeurs, qui ne diffèrent pas d'une manière hautement significative ($P > 0{,}001$) sont reliées par un trait.

Parmi les possibilités de comparaison groupe à groupe, six sont particulièrement importantes :

(N) / (X)	:	effet de la double ablation.
(+ TH) / (X)	:	effet de la thyroxine en l'absence de la parathormone.
(+ PTH) / (X)	:	effet de la parathormone en l'absence de la thyroxine.
(+ TH + PTH) / (+ TH):		effet de la parathormone en présence de la thyroxine.
(+ TH + PTH) / (+ PTH):		effet de la thyroxine en présence de la parathormone.
(N) / (+ TH + PTH) :		estimation de la valeur de la thérapie de remplacement.

La calcémie.

La double ablation des glandes parathyroïdes et thyroïde aboutit dans 70% des cas environ à une diminution de la calcémie au dessous de 80 mg/l chez les rats qui s'alimentent à leur gré.

Les résultats sont rapportés sur la Fig. 5. La calcémie chez les rats normaux est de l'ordre de 112, 48 ± 0,69 mg/l. A la suite de la double ablation, la calcémie diminue en moyenne à 57% de la valeur normale. Chez les rats opérés, le traitement

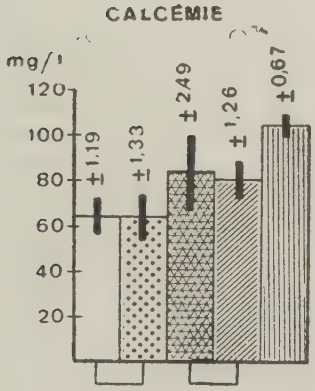


fig. 5

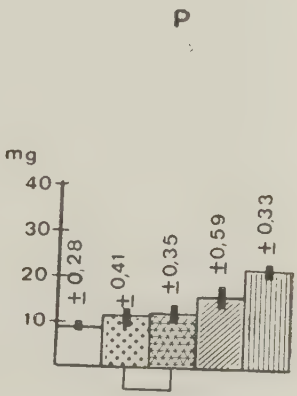


fig. 6

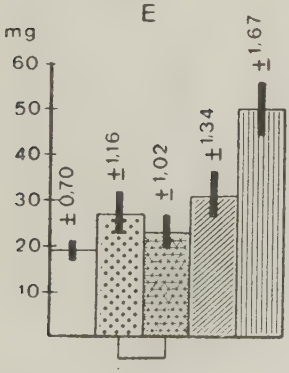
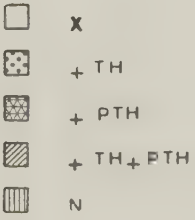


fig. 7



à la thyroxine ne modifie pas la calcémie en présence ou en l'absence de la parathormone, alors que la supplémentation en parathormone augmente la calcémie en présence ou en l'absence de la thyroxine. Ces résultats confirment donc l'effet classique de la parathormone sur la calcémie. L'absence d'effet de la thyroxine sur la calcémie prend un intérêt particulier depuis qu'un facteur hypocalcémiant a été isolé de la thyroïde par HIRSCH et Coll. et Mac INTYRE et Coll. en 1963.

Le fonds commun calcique.

Le fonds commun calcique comporte deux compartiments P et E dont les variations sont rapportées sur les Figures 6 et 7. Chez le rat normal la valeur de P est d'ordre de 22, 45 ± 0,33 mg et celle du compartiment E 50,50 ± 1,67 mg. A la suite de la double ablation, les deux compartiments diminuent respectivement à 42% et 38% de la valeur normale. Chez les rats opérés l'injection de thyroxine ou de parathormone élève d'une manière très significative le fonds commun calcique. Toutefois cette élévation est inférieure à celle qui est déterminée par l'administration simultanée des deux hormones. Il semble que les actions des deux hormones sur les compartiments du fonds commun calcique soient additifs. L'interprétation, de l'augmentation de la masse du calcium échangeable P et E, après traitement à la thyroxine, est simple puisque nous avons vu précédemment que cette hormone n'a pas d'effet sur la calcémie ; elle ne doit pas en avoir davantage sur la teneur en calcium des liquides extracellulaires et sur celles des tissus mous. La thyroxine augmente donc la masse de calcium échangeable de l'os. Dans le cas du traitement à la parathormone, l'interprétation des résultats est plus complexe à cause de son action hypercalcémiante. L'augmentation du compartiment P doit résulter à la fois d'une augmentation de la masse du calcium du sang, des liquides extracellulaires, des tissus mous, et comme dans le cas de la thyroxine, de la masse du calcium rapidement échangeable de l'os. L'augmentation de la masse du calcium du compartiment E est apparemment indépendante de la calcémie.

L'ingestion et l'absorption.

Les résultats sont rapportés sur la fig. 8 pour l'ingestion et la Fig. 9 pour l'absorption.

L'ingestion.

Les rats normaux consomment en moyenne 49,90 ± 0,96 mg de calcium par jour. Chez les rats opérés, il y a un abaissement de l'ingestion du calcium à 60% de la valeur normale. Le traitement à la parathormone donnée seule ou en combinaison avec la thyroxine ne modifie pas l'ingestion du calcium. Donc, i semble que l'administration de parathormone n'ait pas pour effet

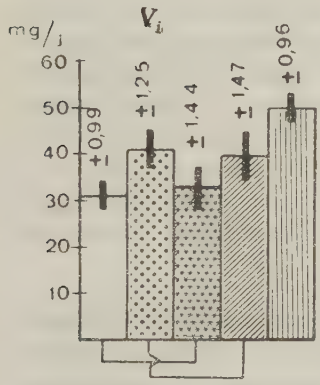


fig. 8

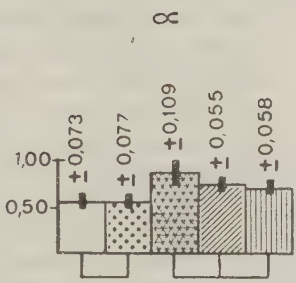


fig. 9

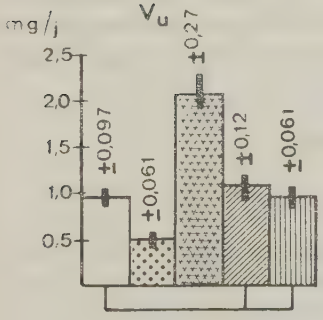
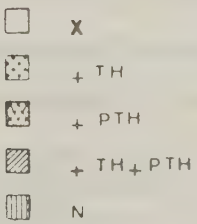


fig. 10



d'augmenter l'appétit des animaux. Par contre, après l'injection de thyroxine seule ou en combinaison avec la parathormone, l'ingestion du calcium s'élève à 80% environ de la valeur normale.

L'absorption

Chez les rats opérés, l'absorption intestinale est de 80% environ de la valeur normale. Le traitement à la thyroxine seule ne modifie pas l'absorption. Par contre, l'injection de parathormone seule augmente l'absorption. La parathormone combinée à la thyroxine élève également l'absoration à une valeur presque normale.

L'excrétion urinaire.

Les résultats sont rapportés sur la figure 10. Chez les rats normaux, l'excrétion urinaire du calcium correspond à 0,90 mg/j. La calciurie n'est pas modifiée ni par la double ablation ni par le traitement combiné à la thyroxine et à la parathormone. Chez les rats opérés l'injection de thyroxine diminue l'excrétion urinaire, alors que celle-ci augmente après l'injection de parathormone seule. D'où il apparaît que la parathormone et la thyroxine injectées séparément ont an niveau des reins des actions opposées.

Chez le rat éthyroïdé à l'iode radioactif, MATHIEU et Coll. (1961) observent une hypercalciurie. Les rats éthyroïdés conservent leurs glandes parathyroïdes et sont donc analogues à ceux du groupe (+ PTH) présenté ici qui montrent également une hypercalciurie. Cependant, il semble que l'action de la glande thyroïde ne se traduise pas de la même façon chez l'homme et chez le rat.

Le métabolisme osseux et le bilan calcique.

Le métabolisme osseux.

Les résultats sont rapportés sur les Figures 11 et 12. Chez le rat normal l'anabolisme osseux est égal à 58, 40 $\pm$ 0,97 mg/j et le catabolisme osseux est de l'ordre de 32, 86 $\pm$ 1, 11 mg/j. Chez les rats opérés la fixation du calcium sur le squelette

diminue à 38% environ de la valeur normale, alors que les traitements à la thyroxine seule ou à la parathormone seule déterminent une augmentation de l'anabolisme osseux atteignant 55% environ de la valeur normale. La différence d'augmentation de l'anabolisme osseux déterminée soit par la parathormone soit par la thyroxine, injectées séparément, n'est pas significative. Lorsque la thyroxine et la parathormone sont administrées simultanément, elles rétablissent le taux normal de l'anabolisme osseux. Le catabolisme osseux est également modifié par la double ablation et par le traitement aux hormones. Chez les rats opérés le catabolisme osseux s'abaisse à 21% environ de la valeur normale. Le catabolisme osseux déterminé par la thyro-parathyroïdectomie passe du simple au double environ après les injections séparées de thyroxine et de parathormone. Le traitement thyroxine-parathormone appliqué aux animaux opérés élève le catabolisme osseux de façon significative. En ce qut concerne le métabolisme osseux, il semble que l'on retrouve l'additivité des actions des deux hormones qui avaient été déjà observées à propos des deux compartiments du fonds commun calcique.

Le bilan calcique

Les résultats sont présentés sur la figure 13. Chez le rai normal le bilan calcique est de 25, 54 ± 0,91 mg/j. A la suite de la thyroparathyroïdectomie le bilan calcique diminue à 60% environ de la valeur normale. Chez les rats opérés le traitement à la thyroxine ou à la parathormone seule n'augmente pas le bilan calcique; mais les injections de thyroxine et parathormone données simultanément rétablissent un bilan calcique normal.

Les résultats obtenus concernant le métabolisme osseux et le bilan calcique nous amène à envisager deux problèmes :

(1) Est-ce que la teneur de l'os en calcium subit des changements à la suite de la thyroparathyroïdectomie et de l'administration d'hormone ?

(2) Est-ce que l'anabolisme osseux se distribue de façon homogène dans les diverses parties du squelette ?

Pour répondre à ces deux questions nous avons analysé le squelette de certains rats à la fin du test au calcium[46].

(1) **La teneur en calcium.** Nous avons groupé et analysé séparément :

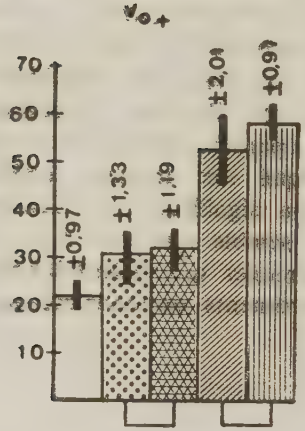


fig. 11

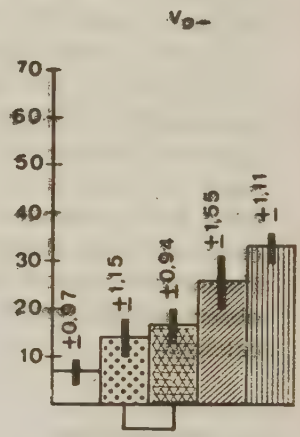


fig. 12

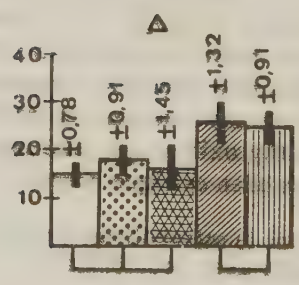
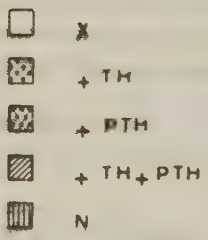


fig. 13

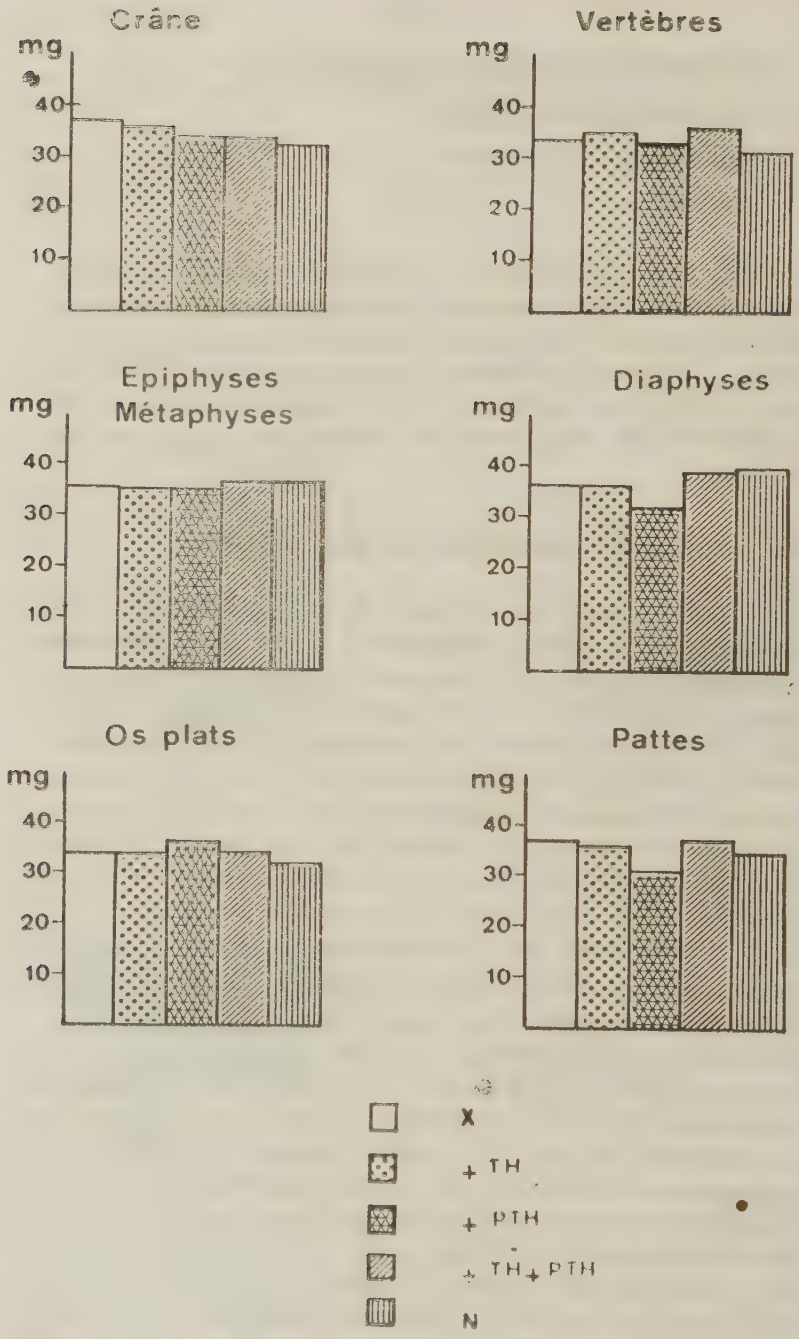


- le crâne avec les machoires et les dents,
- les diaphyses des os longs,
- les os plats,
- les pattes.

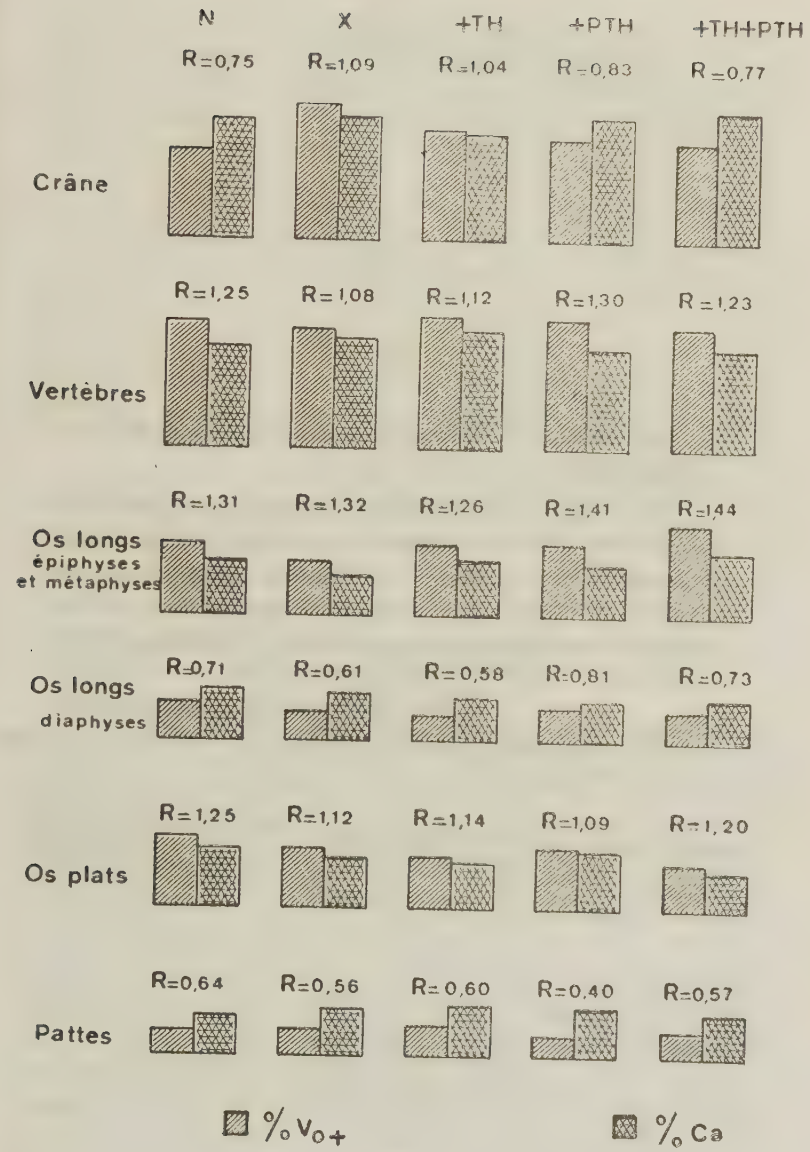
La figure 14 rapporte les quantités de calcium présentées pour 100 mg de résidu minéral ; ni la thyroparathyroïdectomie et ni les traitement hormonaux ne modifient la teneur en calcium de l'os. Ce résultat ne s'accorde pas avec celui de MATHIEU et Coll. (1961) qui trouvent après la radiothyroïdectomie une augmentation de la teneur en calcium du résidu minéral du fémur.

(2) Répartition de la radioactivité dans le squelette.

Nous avons vu qu'à la suite de la double ablation et des traitements hormonaux, l'anabolisme et le catabolisme osseux varient dans les différents groupes expérimentaux. Nous nous sommes demandé si ces variations portaient préférentiellement sur une partie du squelette et nous avons mesuré l'anabolisme osseux partiel (V_{o+} partiel) pour les divers os qui ont été groupés comme précédemment. L'anabolisme osseux partiel est calculé en divisant la radioactivité totale de l'os au bout de 72 heures diminuée de celle de la fraction échangeable, par la valeur de l'intégrale de la radioactivité spécifiqe du sérum entre O et 72 heures. Nous avons calculé le pourcentage du V_{o+} partiel par rapport au V_{o+} total ainsi que le rapport de la teneur en calcium de la partie du squelette à la teneur de la totalité du squelette. Pour l'ensemble du squelette, ce rapport est égal à 1. Les résultats sont rassemblés sur la Figure 15. On constate que la fixation du calcium a lieu de façon homogène pour chaque groupe d'os des différents groupes. La double ablation et les différentes thérapeutiques ne semblent pas modifier sensiblement le rapport R, sauf pour les os du crâne, où il paraît plus élevé chez les rats thyroparathyroïdectomisés traités par la thyroxine. Chez les rats normaux et chez les rats du groupe (+PTH) et (+TH+ PTH) le rapport des os du crâne, des diaphyses et des pattes



– FIG. 14 – La teneur en calcium dans 100 mg de résidu minéral.



– FIG. 15 –

(Voir légende page suivante)

- FIG. 15 -

Comparaison de la déposition du calcium dans différents groupes d'os.

% Vo+exprime le pourcentage de calcium déposé dans un groupe d'os par rapport au calcium déposé dans l'ensemble du squelette ; % Ca – le pourcentage du calcium contenu dans l'ensemble du squelette ; R – le rapport entre ces deux pourcentaces. Ces analyses sont faites sur 2 animaux dans le groupe (N), 1 dans le groupe (X) 1 dans le groupe (+TH), 2 dans le groupe (+PTH) et 1 dans le groupe (+TH+PTH),

$$\text{le rapport } R = \frac{\text{Vo+ partiel/Vo+ total}}{\text{Ca partiel/Ca total}} + \frac{\text{Vo+ partiel/Ca partiel}}{\text{Vo+ total/Ca total}}$$

Pour l'ensemble du squelette R=1.

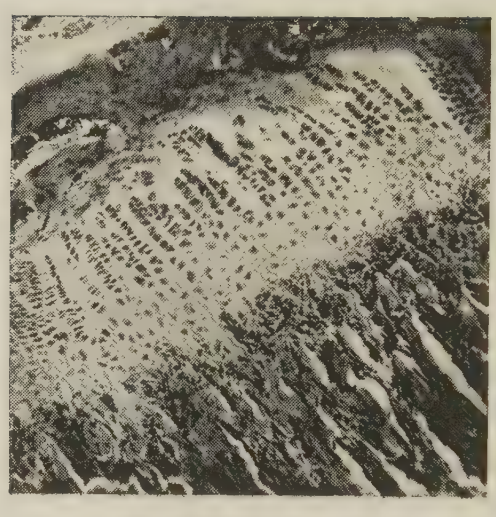
est inférieur à l'unité alors que celui des vertebres, des épiphyses et métaphyses et des os plats est supérieur à l'unité. On constate pour conclure qu'en ce qui concerne les variations de l'anabolisme osseux, l'ensemble du squelette répond à un état physiologique donné d'une manière à peu près homogène.

Nous avons étudié l'aspect histologique de l'os dans les différents groupes expérimentaux avec l'intention de recher-cher une corrélation entre le résultat des études cinétiques et l'image de l'os.

Observations histologiques du fémur du rat thyroparathyroïdectomisé et après traitements à la thyroxine et à la parathormone.

Les coupes histologiques de fémur de rats appartenant aux groupes, N, X, +TH, +PTH, +TH+PTH sont reproduites sur les figures 16 à 20. Pour interpréter les variations observées dans l'aspect histologique à la suite de la thyroparathyroïdectomie et après traitements aux hormones il convient tout d'abord de faire un résumé de la structure histologique de l'os normal qui a déjà été exposé ailleurs (RAY et Coll. 1941, BECKS et Coll. 1942).

La plupart des tissus du corps sont formés de tissu cartilagineux après l'ossification endochondrale d'une bande de cartilage appelé le cartilage de conjugaison qui s'interpose entre l'os diaphysaire et l'os épiphysaire. La Fig. 16 représente le cartilage de conjugaison de l'extrémité inférieure du fémur comme il existe chez le rat normal pendant la croissance. Le cartilage de conjugaison est composé de couches successives, qui sont, en allant de l'os épiphysaire vers l'os diaphysaire, le cartilage épiphysaire, le cartilage sérié et le cartilage hypertrophié. Chez le rat âgé de moins de trois mois le cartilage épiphysaire se présente sous la forme d'une zone continue, très étroite au dessus du cartilage sérié, alors que chez le rat plus âgé elle devient discontinue. Le cartilage épiphysaire se transforme profondément, se multiplie et s'aligne en colonnes parallèles à l'axe du membre pour former le cartilage sérié dont les cellules sont empilées les unes sur les autres ; chacune d'elle renferme un petit noyau discoïde. Plus loin, vers le côté diaphysaire les cellules prolifératives du cartilage sérié se gonflent, se transforment en

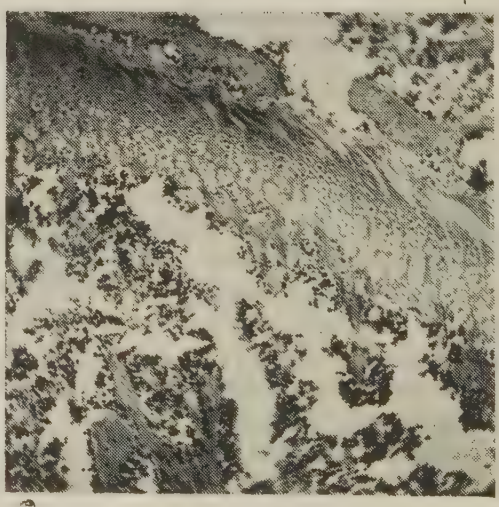


– FIG. 16 –

Fémur d'un rat normal. Noter la régularité de la zone d'érosion, la largeur du cartilage de conjugaison, l'ordonnance des cellules en colonnes. Les trabécules sont bien formées. Grossissement 84X.

– FIG. 17 –

Fémur d'un rat thyroparathyroïdectomisé Noter la diminution de la largeur du cartilage de conjugaison, la pauvreté de la vascularisation et le petit nombre des trabécules. Irrégularité de la zone d'érosion. Grossisse ment 84X.



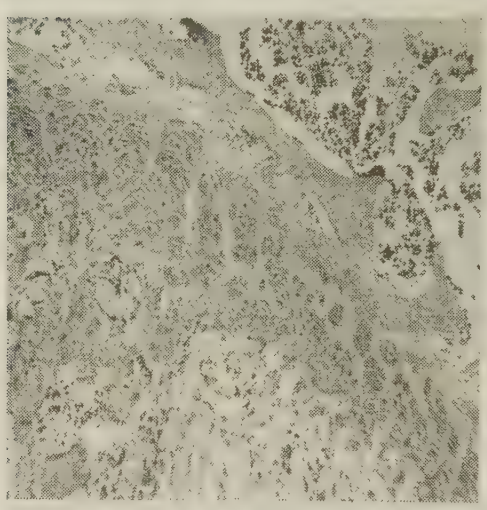
cellules globuleuses et s'hypertrophient. Les cellules sont moins nombreuses que celles du cartilage sérié, leurs noyaux sont clairs et globuleux et leurs protoplasmas sont remplis de vacuoles.

Au niveau de la zône d'érosion où l'ossification endochondrale commence les cellules s'hypertrophient, les cloisons transversales dégénèrent sous l'envahissement des dos vaisseaux sanguins. Les cellules cartilagineuses situées au dessous sont remplacées par du tissu préosseux qui formera les trabécules de la zone d'ostéoïde. Dans les conditions normales de croissance l'équilibre s'établit entre les processus de chondrogenèse et d'ossification endochondrale. La largeur du cartilage de conjugaison dépend, entre autres, de l'âge de l'animal et de l'activité des glandes endocrines. Nous avons étudié l'action de la thyroparathyroïdectomie sur l'aspect histologique du cartilage de conjugaison et de l'ossification endochondrale. Nous rapportons également l'effet du traitement à la thyroxine et à la parathormone.

Chez le rat thyroparathyroïdectomisé (fig. 17) la largeur du cartilage de conjugaison diminue par rapport à celle du rat normal. La taille et le nombre de cellules du cartilage sérié sont réduits: il y a une diminution de la chondrogénèse. Une comparaison de la configuration des cellules du cartilage sérié des rats opérés et de celles du rat normal montre que les cellules et les noyaux sont applatis chez le rat thyroparathyroïdectomisé. Les cellules du cartilage hypertrophié sont également moins nombreuses ; ainsi il y a un ralentissement de la transformation et maturation des cellules du cartilage hypertrophié. La Zone d'érosion est irrégulière, ia vascularisation est diminuée et l'ossification endochondrale est ralentie. La distribution des ostéoblastes est relativement peu importante. La zone de la métaphyse est beaucoup moins dense que chez le rat normal, et les trabécules sont moins nombreux indiquant une diminution de la formation osseuse.

Chez le rat thyroparathyroïdectomisé traité à la thyroxine, la largeur du cartilage de conjugaison est un peu moins importante que chez le rat non traité (Fig. 18). La formation de larges cellules du cartilage sérié augmente. L'envahissement par des bourgeons conjectivo-vasculaires est nette dans la zone d'érosion où l'ossification endochondrale commence ; les trabécules s'ébauchent et la zone de la métaphyse apparaît plus dense. La thyroxine augmente donc la formation du cartilage et favorise l'ossification endochondrale chez le rat thyroparathyroïdectomisé.

L'administration de parathormone au rat thyroparathyroïdectomisé élargit le cartilage de conjugaison en augmentant le nombre de cellules du cartilage sérié (Fig. 19). L'alignement



– FIG. 18 –

Fémur d'un rat du groupe X + TH.

La zone d'érosion est plus régulière et le cartilage commence à se calcifier.

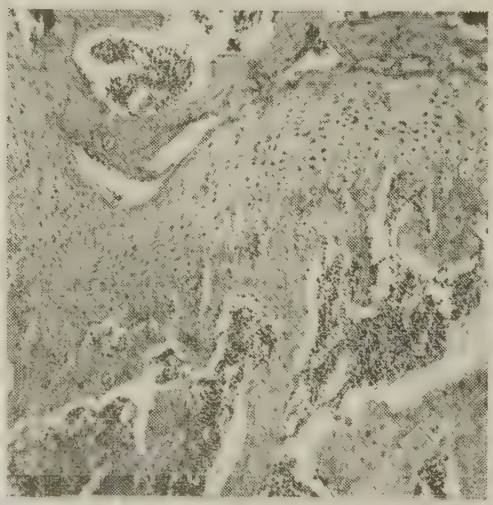
Grossissement 84 X.

– FIG. 19 –

Fémur d'un rat de groupe X + PTH.

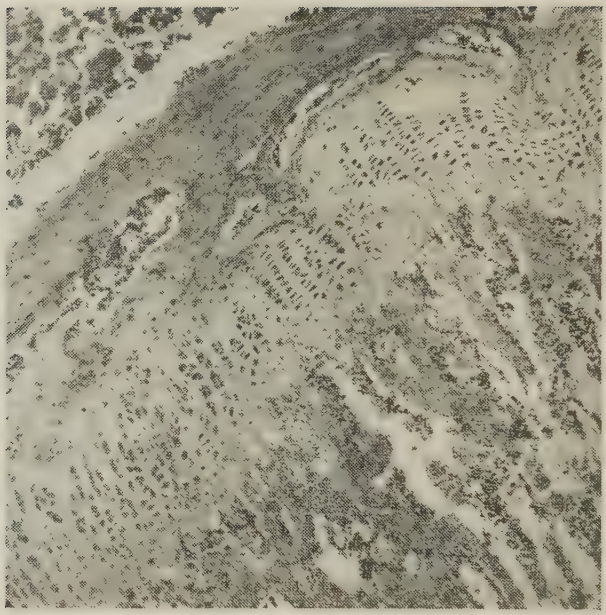
Noter la formation de trabécules et le commencement de calcification dans la zone d'érosion.

Grossissement 84 X.



de ces cellules en colonnes ainsi que celles du cartilage hypertrophié sont plus régulières que chez le rat thyroparathyroïdectomisé. La pénétration des vaisseaux vasculaires aboutit à une dégénérescence des cellules terminales du cartilage hypertrophié; la zone d'érosion apparaît régulière. Dans la métaphyse les trabécules sont nombreux et fusent souvent pour former des trabécules denses. La parathormone stimule la prolifération du cartilage de conjugaison et l'anabolisme osseux.

L'administration simultanée de thyroxine et de parathormone aboutit à une augmentation de l'activité du cartilage de conjugaison; le nombre de cellules du cartilage sérié augmente (Fig. 20). Les cellules du cartilage hypertrophié sont aggrandies et envahies par des vaisseaux sanguins; l'érosion des cellules terminales est suivie de calcification. La zone d'érosion est régulière et les trabécules s'ébauchent. Le traitement aux deux hormones rétablit pratiquement un aspect histologique normal ce qui confirme parfaitement les résultats d'analyse cinétique.



– FIG. 20 –

Fémur d'un rat du groupe X + TH + PTH. La vascularisation et formation de trabécules sont pratiquement rétablies. La zone d'érosion est régulière. Les cellules du cartilage de conjugaison sont plus larges que celles des groupes X, X + TH, et X + PTH. Grossissement 84 X.

— DISCUSSION —

La discussion portera d'abord sur les méthodes d'études du métabolisme du calcium puis sur l'interprétation de nos résultats.

A – Méthodes d'étude du métabolisme du calcium.

Etudes cinétiques faites à l'aide du strontium.

Chez l'homme, FRASER (1957), FRASER et Coll. (1960) et EISENBERG et GORDAN (1961) utilisent du strontium stable pour étudier les altérations du métabolisme du calcium provoquées par des perturbations hormonales de la thyroïde et des parathyroïdes. Ils donnent un taux d'accrétion du calcium sur l'os et la quantité du calcium échangeable mesurés à l'aide de strontium. Ces auteurs qui redoutent l'irradiation consécutive à l'administration de calcium radioactif, supposent que le métabolisme du strontium est semblable à celui du calcium. Nous verrons par la suite que cette supposition est discutable.

D'autres auteurs ont utilisé du strontium radioactif, soit Sr^{85}, soit Sr^{89}, soit Sr^{90} (BAUER et Coll., 1955; COMAR et Coll., 1956; DOW et STANBURY, 1960; SPENCER et Coll., 1960; BRONNER et Coll., 1963) et les autres travaux ont été discutés par COMAR et WASSERMAN (1964). Faute de pouvoir mesurer la radioactivité spécifique du strontium les résultats sont exprimés soit à l'aide du rapport Sr*/Ca, soit en litre de sérum, ce qui équivaut à une détermination de clearance. De plus, l'interprétation des résultats obtenus lors d'une étude cinétique au strontium marqué nécessiterait la connaissance du fonds commun du strontium. Les données théoriques de ce problème ont été discutées par BRONNER et Coll. (1963) qui comparent le métabolisme du strontium à celui du calcium. Ils concluent que l'utilisation du strontium pour étudier le métabolisme du calcium ne peut se faire qu'en terme de volume circulant ou de constante de vitesse. Le métabolisme du strontium diffère de celui du calcium, puisque :

– la rétention du calcium dans l'os est plus élevée que celle du strontium (LIKINS et Coll., 1959; SPENCER et Coll., 1960),

– la résorption du strontium est plus rapide que celle du calcium (TALMAGE et Coll. 1957 b),

– l'absorption du calcium au cours de la digestion est plus élevée que celle du strontium (SPENCER et Coll., 1960; COMAR et WASSERMAN, 1964);

– l'excrétion rénale du strontium est plus importante que celle du calcium (DOW et STANBURY, 1960; SPENCER et Coll., 1960).

– les comportements du calcium et du strontium ne semblent pas être identiques dans certaines affections: DOW et STANBURY notent que chez un patient atteint de maladie de Paget les deux isotopes radioactifs (Sr^{85} et Ca^{45}) sortent du sang avec des vitesses semblables alors que chez un malade atteint de myxoedème la sortie du Sr^{85} du sérum est plus rapide que celle du Ca^{45}.

Etude cinétiques faites à l'aide du calcium radioactif.

Il existe deux isotopes radioactifs du calcium, le Ca^{45} et le Ca^{47}, qui sont utilisés pour étudier le métabolisme calcique de l'homme et de l'animal. Le Ca^{45} est un émetteur de rayons β dont la demie vie est de 163, 5 jours; le Ca^{47} est un émetteur de rayons γ et β dont la demie vie est de 4, 7 jours. Chez le rat l'utilisation du Ca^{47} ne présente aucun avantage et nos études ont été faites à l'aide de Ca^{45}. Nos résultats ne concernent que le métabolisme calcique du rat, aussi limiterons-nous cette discussion aux études faites chez l'animal.

Lorsque nous avons entrepris ce travail deux méthodes d'analyse cinétique avaient été appliquées à l'étude du métabolisme calcique du rat.

La première (BAUER et Coll., 1955, 1956, 1961), permet de calculer deux paramètres: la quantité de calcium échangeble

et le taux de formation d'un os donné, appelé "accrétion." A la suite d'une injection de Ca^{45} la teneur en calcium radioactif de la diaphyse peut être exprimée par la relation :

$$R_o \Big]_o^t = k_1 f(t) + k_2 \int_o^t f(t)\, dt$$

où

$R_o \Big]_o^t$ = la teneur en radioactivité de la diaphyse au tempst

$f(t)$ = la fonction de la radioactivité spécifique du sérum

k_1 = la masse du calcium échangeable (mg Ca)

k_2 = le taux de l'accrétion (mg Ca/unite 'de temps).

En mesurant la radioactivité de l'os à deux temps différents, on obtient deux équations à deux inconnues k_1 et k_2, qui sont résolues algébriquement. Cette méthode de mesure des paramètres relatifs à l'organisme nécessite le sacrifice de l'animal.

La seconde méthode permet de mesurer les principaux paramètres du métabolisme du calcium. Elle associe l'utilisation du calcium 45 à la méthode des bilans (MILHAUD et AUBERT, 1958; AUBERT et MILHAUD, 1960; MILHAUD et Coll., 1960)· Le bilan est défini comme la différence entre la quantité de calcium ingéré et celle de calcium excrété dans l'urine et les selles par unité de temps. Si la méthode des bilans mesure le gain net de l'organisme, elle ne renseigne pas sur l'intensité avec laquelle fonctionnent les processus d'anabolisme et de catabolisme osseux. Ainsi un bilan positif peut résulter des combinaisons suivantes :

– une augmentation d'anabolisme osseux avec un catabolisme osseux normal ou moins augmenté,

– un anabolisme osseux normal avec une diminution du catabolisme osseux,

– une diminution de l'anabolisme osseux avec une diminution plus grande du catabolisme osseux.

De plus la méthode des bilans ne distingue pas dans le calcium fécal, l'endogène et l'exogène, et ne peut pas mesurer l'absorption au cours de la digestion. Mais si l'on utilise conjointe-

ment le calcium radioactif et la méthode des bilans, on peut lever les incertitudes précédentes et mesurer les principaux paramètres du métabolisme du calcium sans sacrifier l'animal.

Nous avons utilisé cette dernière méthode.

B – Interprétation des résultats.

Les expériences présentées ici diffèrent de celles effectuées précédemment par le fait que les principaux paramètres du métabolisme calcique furent mesurés simultanément. Nous connaissons jusqu'à présent l'action de la parathormone et de la thyroxine sur le métabolisme calcique grâce à des observations isolées concernant un paramètre donné, faites sur des espèces animales différentes.

Il ressort des résultats que nous rapportons que les glandes parathyroïdes et thyroïde exercent des actions très importantes sur le métabolisme du calcium. Cette constatation attendue en ce qui concerne les parathyroïdes est surprenante en ce qui concerne la thyroïde dont l'action sur le métabolisme du calcium était considérée comme mineur jusqu'à présent. Pour ce qui est du fonds commun calcique, de l'anabolisme et du catabolisme osseux l'action de ces deux hormones–la parathormone et la thyroxine– est identique. Mais les actions sont différentes sur les autres paramètres.

L'action sur la calcémie.

Chez 30% des rats opérés, la thyroparathyroïdectomie ne modifie pas la calcémie. Des coupes histologiques de la thyroïde montrent la présence de parathyroïdes accessoires; il est probable que chez le rat les glandes accessoires sout fonctionnelles. La présence de parathyroïdes accessoires a été signalée également par d'autres chercheurs chez le rat Wistar (Van DYKE, 1959) et chez le rat HOLTZMAN (KENNY, 1962).

L'ablation totale de la thyroïde et des parathyroïdes abaisse la calcémie de manière importante chez 70% des rats opérés. La calcémie tombe de 112,48 $\pm$ 0,67 mg/l chez les rats

normaux, à 64,0 $\pm$ 1,19 mg/l chez les rats thyroparathyroïdectomisés. Il est généralement admis que l'ablation des parathyroïdes entraîne une hypocalcémie qui, selon MUNSON (1960) est indépendante de la phosphatémie et indépendante de la teneur en calcium du régime alimentaire : la chute de la calcémie est plus marquée si les rats sont soumis à un régime pauvre en calcium. Pour nos expériences nous avons utilisé un régime alimentaire dont la teneur en calcium était normale et le rapport Ca/P voisin de l'unité car nous tenions à étudier le comportement du rat soumis à des conditions alimentaires équilibrées.

Nous avons confirmé que l'administration de la parathormone augmente la calcémie. La thyroxine n'a pas d'effet sur la calcémie. Ce résultat s'accorde avec les observations antérieures selon lesquelles la calcémie n'est pas modifiée après administration de thyroïde desséchée au rat (PUGSLEY et ANDERSON, 1934 a) et au chien (LOGAN et Coll. 1942). Elle pose la question du principe hypocalcémiant de la thyroïde, la thyrocalcitonine, lors de la dessication de la thyroïde. Chez le rat, à la suite de la radiothyroïdectomie, PARROT et Coll. (1958) notent également que la calcémie ne varie pas.

AUB et Coll. (1929) signalent que chez l'hyperthyroïdien la calcémie est normale. KLEEMAN et Coll. (1958), qui constatent une hypercalcémie chez des malades atteints de thyrotoxicose, considèrent que la variation de la calcémie serait secondaire à d'autres complications. Ainsi, les actions de la thyroxine et de la parathormone sur la calcémie sont semblables chez l'homme et chez le rat.

L'effet sur l'absorption intestinale du calcium.

L'effet de la parathormone sur l'absorption du calcium au cours de la digestion était controversé. Les résultats présentés ici montrent que la thyroparathyroïdectomie diminue l'absorption du calcium. L'administration de thyroxine au rat thyroparathyroïdectomisé ne modifie pas l'absorption du calcium alors que le traitement à la parathormone l'augmente, nettement. La parathormone exerce chez le rat une action stimulante sur l'absorption du calcium au cours de la digestion. Des travaux

antérieurs faits à l'aide du Ca^{45} injecté dans l'intestin ligaturé chez le rat parathyroïdectomisé TALMAGE et ELLIOTT (1958 a; KODICEK et Coll. 1964), ou faits *in vitro* à l'aide de Ca^{45} injecté dans des anses intestinales inversées provenant du rat parathyroïdectomisé, RASMUSSEN (1959) montrent que la suppression des glandes parthyroïdes diminue l'absorption du calcium mais, plus tard, TALMAGE lui-même (1962) ne pouvait pas confirmer ces observations. Si le taux d'absorption du calcium diminue en l'absence des glandes parathyroïdes on devrait s'attendre à ce que l'administration de parathormone augmente l'absorption. Or, ni TALMAGE et ELLIOT, ni KODICEK, n'étudient l'effet de la supplémentation en parathormone. RASMUSSEN (1959) qui administre de la parathormone obtient des résultats variables, qui ne lui permettent pas de tirer de conclusions définitives.

Il est difficile d'interpréter les expériences de CRAMER et Coll. (1961) qui trouvent chez le rat des valeurs d'absorption variables en employant deux méthodes d'analyses différentes. Ainsi, en administrant par gavage du Ca^{45}, sans entraîneur, ils n'observent pas de diminution de l'absorption du calcium chez le rat parathyroïdectomisé alors que par la méthode des bilans ils trouvent une augmentation de l'absorption du calcium après administration de parathormone aux rats normaux. Il faut noter que la méthode des bilans ne distingue pas dans les selles le calcium endogène du calcium alimentaire non absorbé. TOVERUD (1964) mesure le taux d'absorption chez le rat à l'aide de nourriture marquée au Ca^{45}. Il remarque que chez le rat parathyroïdectomisé carencé en vitamine D le taux d'absorption du calcium diminue; les résultats sont si variables après l'administration d'extrait parathyroïdien qu'il conclut que l'extrait parathyroïdien est sans effet sur l'absorption calcique. Pour calculer la quantité de calcium absorbé TOVERUD présume que le calcium radioactif ingéré se mélange complètement avec le calcium secrété dans le jus digestif. Etant donné que l'absorption de la majeure partie du calcium a lieu dans la zône proximale de l'intestin il n'est pas certain que l'homogénéisation de la radioactivité du calcium ingéré et secrété soit réalisée au niveau des zônes d'absorption. De plus, l'utilisation d'un régime alimentaire marqué exposé à la critique qu'on ne peut pas être

assuré du marquage homogène de la nourriture. La dose de parathormone injectée par TOVERUD est d'ordre de 375 U USP par jour chez des rats qui pèsent entre 170 et 270 g. La dose est très élevée si l'on considère que chez le rat thyro-parathyroïdectomisé la dose de parathormone nécessaire pour ramener la calcémie à la normale varie entre 5 et 65 U USP avec une moyenne à 40 U USP/100 g (PREMACHANDRA et BLUMENTHAL, 1961) ce qui correspond à la dose de la parathormone utilisée par MUNSON (1961); la sécrétion journalière de la parathormone d'un rat équivaut à 12 à 156 U USP/100 g avec une moyenne à 96 U USP/100 g (PREMACHADRA et BLUMENTHAL, 1961).

En résumé, si tous les auteurs s'accordent pour admettre que chez le rat l'ablation des parathyroïdes entraîne une diminution du taux d'absorption intestinale du calcium, ils ne peuvent affirmer que la parathormone favorise l'absorption du calcium au cours de la digestion. Cependant, cette action de la parathormone a été mise en évidence de façon indiscutable chez l'homme (MILHAUD et Coll. 1961 ; MILHAUD et AUBERT, 1963 ; KINNEY et Coll. 1963 ; MILHAUD et BOURICHON 1964) et chez le chien CRAMER (1963).

Certains considèrent que la parathormone n'influence pas l'absorption du calcium au cours de la digestion lorsque les rats sont soumis à un régime carencé en vitamine D (DOWDLE et Coll. 1960 ; GRAN, 1960) ou à un régime enrichi ou appauvri en calcium (KIMBERG et Coll. 1961). Malheureusement ces auteurs n'ont pas poursuivi leurs études après l'administration de la parathormone.

L'utilisation d'anses intestinales inversées (DOWDLE et Coll. 1960 ; KIMBERG et Coll. 1961 ; WASSERMAN et COMAR 1961) présente l'avantage d'étudier l'absorption du calcium au niveau cellulaire et permet d'éliminer certains facteurs variables de l'organisme entier. En revanche, ces résultats obtenus *in vitro* doivent être confirmés par expérience *in vivo* c'est ce qu'ont fait WASSERMAN et COMAR (1961). Ils injectent dans un segment ligaturé de l'intestin grêle (duodénum ou jejunum)

du rat parathyroïdectomisé ou normal du Ca^{45} et 1 mg de calcium entraîneur : la parathyroïdectomie ne modifie pas l'absorption du calcium dans l'intestin. Ce résultat est contraire à celui obtenu par CRAMER et Coll. (1961) qui observent que la parathyroïdectomie entraîne une diminution d'absorption du Ca^{45} administré par gavage avec 5 mg de calcium entraîneur. WASSERMAN et COMAR déterminent le taux d'absorption 2 heures après l'injection de Ca^{45} dans l'intestin ligaturé alors que CRAMER et Coll. mesurent la même phénomène 6 heures après le gavage.

CLARK et SMITH (1964) qui gavent des rats parathyroïdectomisés, à jeun durant 18 à 20 heures, avec du Ca^{45} dilué dans du lait considèrent que l'ablation des parathyroïdes ne modifie pas l'absorption du calcium dans le tube digestif. Ils trouvent un taux d'absorption identique chez les animaux parathyréoprives et normaux. Lorsque la période expérimentale est de 24 heures le taux d'absorption chez les animaux opérés est plus élevé au bout des 4 premières heures. Les auteurs attribuent cette augmentation transitoire de l'absorption à une augmentation de la perméabilité cellulaire qui serait consécutive à la chute de la calcémie chez les rats parathyréoprives ; ils n'expliquent pas pourquoi l'absorption est identique au bout de 24 heures. Remarquons enfin que l'utilisation d'un sel donné de calcium pour mesurer l'absorption au cours de la digestion donne des résultats qui ne sont pas nécessairement valables pour les différents composés chimiques du calcium présents dans le régime alimentaire. Les difficultés d'interprétation des résultats obtenus sur l'absorption au cours de la digestion après une administration orale du calcium marqué ont été mentionnées au cours de cette discussion et par MILHAUD et Coll. (1961). CLARK et SMITH n'ont pas étudié l'action de l'administration de la parathormone sur l'absorption du calcium.

Les résultats du présent travail montrent nettement le rôle que joue la parathormone dans l'absorption du calcium au cours de la digestion ; ils nous permettent de trancher une question souvent controversée.

L'action sur l'excrétion rénale du calcium.

Chez le rat on remarque qu' à la suite de la thyroparathyroïdectomie la calciurie demeure normale. L'administration de parathormone au rat thyroparathyroïdectomisé s'accompagne d'hypercalciurie alors que l'injection de thyroxine seule entraîne une hypocalciurie. La thyroxine et la parathormone exercent donc une action antagoniste au niveau du rein. L'administration simultanée des deux hormones rétablit une calciurie normale.

Chez la vache thyroparathyroïdectomisée et supplémentée en thyroxine TODD et Coll. (1962) observent que l'administration de parathormone entraîne une hypercalciurie. Chez l'homme on note également que l'hyperparathyroïdisme s'accompagne d'hypercalciurie (ALBRIGHT et ELLSWORH, 1929). En ce qui concerne l'action de la parathormone au niveau du rein les résultats présentés ici s'accordent avec la conception générale de l'action de la parathormone: l'hypercalciurie observée après l'administration de la parathormone résulte à la fois d'une augmentation de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium, la première l'emportant sur la seconde (KLEEMAN et Coll., 1961 ; WIDROW et LIVINSKY, 1962 ; BERNSTEIN et Coll , 1963).

TOVERUD (1964) démontre que l'action de la parathormone est indépendante de la présence de la vitamine D. Il observe une hypocalciurie chez le rat parathyroïdectomisé et carencé en vitamine D. Le traitement chez ces animaux par l'extrait parathyroïdien augmente la calciurie. Il faut observer qu'il n'est pas certain que l'hypocalciurie consécutive à la parathyroïdectomie soit dûe uniquement à l'absence des parathyroïdes. On ne peut pas négliger le rôle de la thyroïde puisque nous avons vu que chez le rat thyroparathyroïdectomisé la supplémentation en thyroxine s'accompagne d'hypocalciurie (page 66). Il est probable que l'hypocalciurie observée par TOVERUD peut être attribuée à la thyroxine ou peut-être même à la thyrocalcitonine. MATHIEU et Coll. (1961) observent une hypercalciurie consécutive à la radiothyroïdectomie, qui peut s'expliquer par la suppression de l'action antagoniste de la thyroxine chez

l'animal éthyroïdé, alors que les parathyroïdes demeurent intactes, s'accorde avec nos résultats. En conclusion, l'action hypocalciurique de la thyroxine chez le rat semble avoir été ignorée jusqu' à maintenant. Notons enfin que chez l'homme, l'action rénale de la thyroxine est différente de celle que l'on met en évidence chez le rat. Lors d'hyperthyroïdisme (AUB et Coll. 1929 ; KRANE et Coll., 1956) ou de thyrotoxicose (KLEEMAN et Coll., 1958) on observe une hypercalciurie ; chez les malades myxoedématoeux on observe une hypocalciurie (AUB et Coll., 1929 ; ROBERTSON, 1942 ; KRANE et Coll., 1956).

L'action sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux.

Les résultats que nous avons obtenus établissent que la parathormone et la thyroxine jouent des rôles identiques sur le fonds commun calcique, l' anabolisme et le catabolisme osseux ; la suppression des glandes diminue soit les masses, soit les vitesses de ces processus alors que l'administration des deux hormones soit séparément, soit simultanément tend à rétablir des valeurs normales. Autrement dit, la parathormone et la thyroxine augmentent le fonds commun calcique et accélèrent la vitesse du renouvellement osseux. Chez le rat parathyroïdectomisé, RAISZ et HAMMACK (1959), et chez le chien thyroparathyroïdectomisé supplémenté en thyroïde desséchée GOLDSMITH et Coll. (1961) constatent une diminution du fonds commun calcique par rapport à l'animal normal. Cependant GOLDSMITH et Coll. ne calculent pas la valeur de la masse du fonds commun calcique chez le chien, et la méthode utilisée par RAISZ et HAMMACK pour déterminer la masse du fonds commun calcique, 6 heures après l'injection de Ca^{45}, n'est pas exempte de critique. Chez l'homme le rôle des parathyroïdes sur le fonds commun calcique et le métabolisme osseux est bien établi. Dans l'hypoparathyroïdie le fonds commun calcique et l'anabolisme osseux sont diminués (HEANEY et WHEDON, 1958, MILHAUD et Coll., 1959 ; DYMLING, 1964) ; il y a une augmentation du fonds commun calcique et de l'anabolisme osseux chez l'hyperparathyroïdien (LAFFERTY et PEARSON, 1963 ; MILHAUD et BOURICHON, 1964 ; DYMLING, 1964) et chez l'hypopara-

thyroïdien traité à la parathormone (MILHAUD et BOURICHON, 1964).

L'étude histologique de l'os d'animaux appartenant aux différents groupes expérimentaux (fig. 16 à 20) confirme les conclusions auxquelles l'étude cinétique a aboutit ; la thyroparathyroïdectomie entraîne une diminution de la formation et de la résorption osseuse ; la supplémentation en thyroxine ou en parathormone administrée séparément augmente ces deux processus ; la supplémentation en thyroxine et en parathormone administrées simultanément tend à rétablir pratiquement une image normale. SELYE (1932) étudie l'action de la parathormone sur l'aspect histologique de l'os du rat. L'effet dépendrait de la dose administrée ; une faible dose, de l'ordre de 5 unités USP favoriserait l'anabolisme osseux du rat normal alors qu'une dose plus forte (20 unités USP) provoquerait d'abord une résorption ostéoclastique de l'os, puis une augmentation de l'anabolisme osseux lorsque le traitement dure 17 jours. SELYE interprète ce dernier fait comme la conséquence d'une résistance immunitaire à l'hormone. L'expérience complémentaire n'a pas été faite chez l'animal thyroparathyroïdectomisé. Nos conditions expérimentales sont proches de celles utilisées par SELYE (25 unités USP de parathormone par jour pendant 15 jours) et nous trouvons aussi une augmentation de l'anabolisme osseux. Mais l'interprétation du phénomène diffère, puisque nous considérons que cet effet est celui de l'hormone, à la fois parce que la parathormone tend à rétablir chez l'animal thyroparathyroïdectomisé des valeurs d'anabolisme osseux normales et parce que l'anabolisme osseux est augmenté dans l'hyperparathyroïdie humaine et diminué dans l'hypoparathyroïdie. Chez le chien thyroparathyroïdectomisé JOWSEY et Coll. (1958) constatent à l'aide de l'autoradiographie, une diminution du remaniement des systèmes de HAVERS, ce qui implique une diminution de l'anabolisme osseux,

Il est très surprenant que les études cinétiques relatives au rôle de la parathormone sur l'anabolisme osseux de l'animal ait aboutit à des conclusions opposées aux nôtres. C'est ainsi que chez la souris normale RANNEY (1959) remarque que l'administration de parathormone diminue l'anabolisme osseux, au

niveau du tibia. La dose d'hormone est faible et il est toujours difficile de juger d'un effet hormonal chez l'animal intact ; on peut se demander si un effet identique serait produit chez la souris thyroparathyroïdectomisée. Chez le rat normal injecté au Ca^{45}, puis à la parathormone pendant 5 jours BRONNER (1962) fait des constatations identiques à celles de RANNEY. BRONNER trouve une augmentation de la radioactivité spécifique du calcium urinaire chez les rats traités qu'il interprète comme résultant d'une diminution de l'anabolisme osseux. BRONNER ne calcule pas la vitesse de l'anabolisme osseux. Au cours du présent travail nous avons trouvé de façon absolument constante l'augmentation de l'anabolisme osseux sous parathormone chez 36 rats thyroparathyroïdectomisés.

L'action de la parathormone sur la résorption osseuse est unanimement acceptée (McLEAN et BLOOM, 1937, 1941 ; BARNICOT, 1948 ; CHANG, 1951 ; ENGFELDT et ZETTERSTRÖM, 1954 ; TALMAGE et Coll. 1957 a ; TALMAGE et DOTY, 1962). La parathormone augmente donc à la fois l'anabolisme et le catabolisme osseux et accélère la vitesse du renouvellement osseux.

L'action de la thyroxine sur l'os a été beaucoup moins étudiée. Chez l'hypothyroïdien, DOW et STANBURY (1960) remarquent une diminution du fonds commun calcique ; chez l'hyperthyroïdien et chez des malades atteints de thyrotoxicose le fonds commun calcique est augmenté (KRANE et Coll., 1956 ; DOW et STANBURY, 1960) et l'anabolisme osseux est accéléré (HEANEY et WHEDON, 1958 ; FRASER et Coll., 1960 ; EISENBERG et GORDAN, 1961). Chez le rat aucune étude cinétique n'a mesuré jusqu'à présent l'action de la thyroxine sur le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux. Il ressort de nos observations que l'effet de la thyroxine est aussi important que celui de la parathormone sur l'augmentation du fonds commun calcique, de l'anabolisme et du catabolisme osseux. Les actions des deux hormones sont équivalentes en intensité : on voit sur les figures 11 et 12 que les groupes (+TH) et (+PTH) qui diffèrent de tous les autres groupes ne diffèrent pas entre eux.

Les actions de la thyroxine et de la parathormone sur le calcium échangeable de l'organisme apparaissent comme indépendantes l'une de l'autre. En effet, l'administration simultanée des deux hormones aux animaux thyroparathyroïdectomisés détermine une augmentation du fonds commun calcique qui est égale à la somme des augmentations déterminées par chacune des deux hormones administrées séparément. Si l'on remarque enfin que dans le groupe (+TH+PTH) on rétablit un métabolisme osseux normal alors que la calcémie n'est qu'à 70% de la valeur normale, on peut penser qu'il existe une relative indépendance du métabolisme osseux vis-à-vis de la calcémie.

D'autre part, l'analyse de la répartition de la radioactivité dans le squelette (fig. 15) montre que les variations de l'anabolisme osseux à la suite de la thyroparathyroïdectomie et après traitement hormonal se font d'une manière homogène sur l'ensemble du squellette. La fig. 14 montre également que la teneur en calcium du résidu minéral est constante dans chaque groupe. Chez le rat normal GEDALIA et KLETTER (1964) constatent que l'injection de la parathormone donnée en une seule dose (variable entre 10 et 200 unités USP) diminue la teneur en calcium du résidu minéral du fémur. Il est difficile de comparer les résultats de GEDALIA et KLETTER avec ceux du présent travail, qui sont obtenus chez le rat thyroparathyroïdectomisé.

*

* *

Au terme de ce travail, on peut se demander comment fonctionnent les régulations du métabolisme du calcium chez les animaux des différents groupes expérimentaux. Les considérations ci-dessous tendent moins à répondre à la question posée qu'à en préciser certains aspects. Quelle que soit l'importance de la perturbation du métabolisme du calcium, un état stable doit exister durant toute la période du test, sinon la méthode

d'analyse utilisée ici serait inapplicable Ceci implique donc que dans tous les cas des régulations fonctionnent. Ces régulations peuvent être très efficaces comme celles qui assurent la conservation du bilan calcique pour tous les rats, à condition qu'ils ingèrent la même quantité de calcium (AUBERT et Coll., 1964). Elles peuvent être moins efficaces et cependant maintenir à un niveau stable, bien que bas, certains processus tels que l'anabolisme et le catabolisme osseux. Il résulte de ce qui précède que s la thyroïde et les parathyroïdes exercent des actions multiples et importantes sur le métabolisme du calcium, elles ne sont pas indispensables à l'existence d'une régulation du métabolisme du calcium.

CONCLUSIONS

Les études que nous avons faites au cours de ce travail apportent à nos connaissance de l'influence des parathyroïdes et de la thyroïde sur le métabolisme du calcium chez le rat les précisions suivantes :

La thyroparathyroïdectomie détermine une diminution du fonds commun calcique, de l'anabolisme et du catabolisme osseux, de l'absorption du calcium au cours de la digestion, de la quantité de calcium ingérée et de la calcémie ; elle n'a pas d'effet sur la calciurie et le bilan, qui demeurent normaux.

La thyroxine administrée seule au rat thyroparathyroïdectomisé augmente le fonds commun calcique, l'anabolisme osseux, le catabolisme osseux et la quantité de calcium ingérée ; elle n'a pas d'action sur la calcémie, l'absorption intestinale du calcium et le bilan ; elle a une action dépressive sur la calciurie.

La parathormone administrée seule au rat thyroparathyroïdectomisé augmente la calcémie, le fonds commun calcique, l'absorption du calcium au cours de la digestion, la calciurie, l'anabolisme et le catabolisme osseux ; elle n'a pas d'action sur le bilan, et elle ne modifie pas la quantité de calcium ingérée.

Les deux hormones administrées simultanément au rat thyroparathyroïdectomisé normalisent pratiquement les valeurs de tous les paramètres, sauf celles de la calcémie et du fonds commun qui n'atteignent que 70% de la normalité.

Les actions de la thyroxine et de la parathormone au niveau de l'os semblent être indépendantes l'une de l'autre. L'administration simultanée des deux hormones détermine une augmentation du fonds commun calcique qui est égale à la somme des augmentations déterminées par chacune des deux hormones administrées isolément. Ces constatations sont résumées dans le Tableau I.

L'analyse de la répartition de la radioactivité dans le squelette montre que, en ce qui concerne les variations de l'anabolisme osseux, l'ensemble du squelette répond à un état physiologique donné d'une manière à peu près homogène.

Il ressort de toutes ces études que si la thyroïde et les parathyroïdes exercent des actions multiples et importantes sur le métabolisme du calcium, elles ne sont pas indispensables à l'existence d'une régulation du métabolisme du calcium.

TABLEAU I

EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN THYROXINE ET EN PARATHORMONE AUX RATS THYROPARATHYROIDECTOMISÉS, SUR LES PRINCIPAUX PARAMETRES DU METABOLISME DU CALCIUM

Groupe	P	E	V_{o+}	V_{o-}	Δ	$\propto$	Vu	Vi	Calcémie
+TH	↑	↑	↑	↑	O	O	↓	↑	O
+PTH	↑	↑	↑	↑	O	↑	↑↑	O	↑
+TH) +PTH)	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑

↑ Représente l'augmentation

↓ Représente la diminution

O Représente pas d'action

↑ ↑ Représente l'action additive des deux hormones

P–compartiment rapidement échangeable du fonds commun calcique (mg).

E – compartiment lentement échangeable du fonds commun calcique (mg).

V_{o+} - Quantité de calcium fixée sur l'os (mg/j).

V_{o--} Quantité de calcium détachée de l'os (mg/j).

Δ — Le bilan calcique (mg/j)

α — Coefficient d'absorption intestinale de calcium.

Vu — Quantité de calcium excrétée par le rein (mg/j)

Vi — Quantité de calcium ingérée (mg/j).

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT, F. et ELLSWORTH, R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroïdism. J. Clin. Invest., 7 : 183 - 201 (1929).

ALBRIGHT, F. et REIFENSTEIN, E. C. Jr. " The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore, Williams and Wilkins Co., (1948).

ASLING, C. W. et EVANS, H. M. Anterior pituitary regulation of skeletal development. In " The Biochemistry and Physiology of Bone ". G. H. Bourne, ed., New-York, Academic Press, 671 - 703 (1956).

AUB, J. C., BAUER, W., HEATH, C. et ROPES, M. Studies of calcium and phosphorus metabolism. III. The effects of J. Clin. Invest., 7 : 97 - 137 (1929).

AUBERT, J. P., CHERIAN, A. G., MOUKHTAR, M. S. et MILHAUD, G. Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide de calcium 45. V. La thyroparathyroïdectomie et l'effet de la thyroxine et de la parathormone. Biochem. Pharmacol., 13 : 31 - 44 (1964).

AUBERT, J. P. et MILHAUD, G. Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. Biochem. Biophys. Acta. 39 : 122 - 139 (1960).

AURBACH, G. D. Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol. J. Biol. Chem., 234 : 3179 - 3181 (1959).

BAGHDIANTZ, A., FOSTER, G. V., EDWARDS, A, KUMAR, M. A., SLACK, E., SOLIMAN, H. A. e MacINTYRE, I. Extraction and purification of calcitonin.t Nature, 203 : 1027 - 1028 (1964).

BARNICOT, N. A. The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. J. Anat., 82 : 233 - 248 (1948).

BAUER, G. C. H., CARLSSON, A. et LINDQUIST, B. A comparative study on the metabolism of Sr^{90} and Ca^{45}. Acta Physiol. Scand., **35**: 56 – 66 (1955).

BAUER, G. C, H., CARLSSON, A. et LINDQUIST, B. A comparative study of Ba^{140} and Ca^{45} in rats. Biochem. J., **63**: 535 – 542 (1956).

BAUER, G. C. H., CARLSSON, A. et LINDQUIST, B. Metabolism and homeostatic function of bone. In "Mineral Metabolism". C. L. COMAR et F. BRONNER, eds., New-York, Academic Press, Vol. I, Part. B, 609 – 676 (1961).

BECKS, H., RAY, R.D., SIMPSON, M. E. et EVANS, H. M. Effect of thyroxine and the anterior pituitary growth hormone on endochondral ossification. Arch. Pathol., **34**: 334 – 357 (1942).

BECKS, H., SIMPSON, M. E. EVANS, H. M., RAY, R. D., LT, C. H. et ASLING, C. W. Response to pituitary growth hormone and thyroxin on the tibias of hypophysectomized rats after long post operativ intervals. Anat. Rec., **94**: 631 – 656 (1946),

BERMAN, L. A crystalline substance from the parathyroid glands that influences the calcium content of the blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **21**: 465 (1923 – 24).

BERNSTEIN, D., KLEEMAN,C. R. et MAXWELL, M. H. The effect of calcium infusions, parathyroid hormone and vitamin D on renal clearance of calcium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **112**: 353 – 355 (1963).

BORLE, A. B., NICHOLS, N. et NICHOLS, G. Jr. Metabolism studies of bone *in vitro*. 11. The metabolic patterns of accretion and resorption. J. Biol. Chem., **235**: 1211 – 1214 (1960).

BREEN, M. et FREEMAN, S. Plasma calcium in relation to parathyroid function. Am. J, Physiol., **200**: 341 – 344 (1961).

BRONNER, F. Parathyroid effects on sulphate metabolism : Interrelationships with calcium. In "The Parathyroids". R. O. GREEP, et R. V. TALMAGE, eds. Springfield, Charles C THOMAS, 123 - 138 (1961).

BRONNER, F. Parathyroid effects on sulphate and calcium metabolism. Trans. N.Y. Acad. Sci., **24**: 265 - 272 (1962).

BRONNER, F., AUBERT, J. P., RICHELLE, L. J., SAVILLE, P. D., NICHOLAS, J. A. et GOBB, J. R. Strontium and its relation to calcium metabolism. J. Clin. Invest., **42** : 1095 - 1104 (1963).

CANARY, J.J. et KYLE, L.H. The hypercalciuria of hyperparathyroidism in man. J. Clin. Invest., **38** : 994 (1959).

CHANG, H Y. Grafts of parathyroid and other tissues to bone. Anat. Rec., **111** : 23 - 47 (1951).

CLARK, E P. et COLLIP, J. B. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification.
J. Biol. Chem., **63**: 461 - 464 (1925).

CLARK, I. et GEOFFROY, R.J. Studies in calcium metabolism. J. Biol. Chem,, **233** : 203 - 205 (1958).

CLARK, I. et SMITH, M. R. Effects of parathyroidectomy and hydrocortisone on the intestinal absorption of calcium and phosphate. Endocrinology, **74** : 421 - 428 (1964).

COLLIP, J.B. The extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium.
J. Biol. Chem., **63**: 395 - 438 (1925)

COLLIP, J.B. The parathyroid glands. The Harvey Lectures, **21** : 113 - 172 (1925 - 26)

COLLIP, J. B., PUGSLEY, L. I., SELYE, H. et THOMPSON, D. L. Observations concerning the mechanism of parathyroid hormone action.
Brit. J. Exp. Path., **15** :335 - 336 (1934).

COMAR, C. L., WASSERMAN, R. H. Strontium. In "Mineral Metabolism". C. L. COMAR et F. BRONNER, eds., New-York, Academic Press, Vol.II, Part A, 523–572 (1964).

COMAR, C L., WASSERMAN, R. H. et NOLD, M. M. Strontium-calcium discrimination factors in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **92**: 859 – 863 (1956).

COPP, D.H., et CAMERON, E. C. Demonstration of hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. Science, **134**: 2038 (1961).

COPP, D.H., CAMERON, E.C., CHENEY, B.A., DAVIDSON, A. G. F. et HENZE, K. G. Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology, **70**: 638 – 649 (1962 a).

COPP, D. H. et CHENEY, B. Calcitonin-a hormone from the parathyroid which lowers the calcium level of the blood. Nature, **193**: 381 – 382 (1962 b).

COPP, D. H. et DAVIDSON, A. G. F. Direct humoral control of parathyroid function in the dog. Proc Soc. Exp. Biol. Med., **107**: 342 – 344 (1961)

COPP, D. H. et HENZE, K. G. Parathyroid origin of calcitonin-evidence from perfusion of sheep glands. Endocrinology, **75**: 49 – 55 (1964).

CRAMER, C. F. Participation of parathyroid glands in control of calcium absorption in dogs. Endocrinology, **72**: 192 – 196 (1963).

CRAMER, C.F., SUICKER, A.P. et COPP, D.H. Parathyroid influence on calcium and phosphorus absorption by the gut. In "The Parathyroids". R. O. GREEP et R. V. TALMAGE, eds., Springfield, Charles C. THOMAS, 158 – 166 (1961).

CRANE, J. T., PICKERING, D. E., VAN WAGENEN, G. et SMYTH, F. S. Growth and metabolism in normal and thyroid ablated rhesus monkeys. 7. Morphology of normal and thyroid ablated infant rhesus monkeys skeletal system. Am. J. Dis. Child., **87**: 708 – 723 (1954).

DOW, E. C. et STANBURY, J. B. Strontium and calcium metabolism in metabolic bone diseases. J. Clin. Invest., **39**: 885 – 903 (1960).

DOWDLE, E. B., SCHACHTER, D. et SCHENKER, H. Requirement for vitamin D for the active transport o calcium by the intestine. Am. J. Physiol., **198**: 269 – 274 (1960).

VAN DYKE, J. H Aberrant parathyroid tissue and the thymus: post natal development of accessoiy parathyroid glands in the rat. Anat. Rec., **134**: 184 – 203 (1959).

DYMLING, J F. Calcium kinetics in Osteopenia and parathyroid disease. Acta Med. Scand. Suppl., **175**: 1 – 56 (1964).

EISENBERG, E. et GORDAN, G, S. Skeletal dynamics in man measured by non radioactive strontium. J. Clin. Invest., **40**: 1809 – 1825 (1961).

ELLSWORTH, R. et FUTCHER, P. H. The effect of parathyroid extract upon serum calcium of nephrectomized dogs. Bull. Johns HOPKINS Hosp., **57**: 91 – 98 (1935).

ENGEL, M. B. Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract. Arch. Pathol., **53**: 339 – 351 (1952).

ENGFELDT, B. et ZETTERSTROM, R. Biophysical and chemical investigation on bone tissue in experimental hyperparathyroidism. Endocrinology, **54**: 506–515 (1954).

FANCONI, A. et ROSE, G. A. The ionized, complexed and protein bound fractions of calcium in plasma: An investigation of patients with various diseases which affect calcium metabolism with an additionnal study of the role of Quart. J. Med., **27**: 463 – 494 (1958).

FELL, H. B. et MELLANBY, E. The biological action of thyroxine on embryonic bone grown in tissue culture. J. Physiol., **127**: 427 – 447 (1955).

FRASER, T. R. Diagnostic procedures in bone disease. Proc. Roy. Soc. Med., **50**: 21 – 23 (1957).

FRASER, T. R., HARRISON, M., et IBBERTSON, K. The rate of calcium turnover in bone. Measurement by a tracer test using stable strontium. Quart. J. Med., **29**: 85 – 110 (1960).

FRIEDMAN, S. et MUNSON, P. L. Preliminary fractionation of parathyroid extract with ammonium sulphate. Biochim. Biophys. Acta, **28**: 204 – 205 (1958).

FRIEDMAN, S. et MUNSON, P. L. Concentration of parathyroid hormone activity by chromatography on carboxymethylcellulose. Biochim. Biophys. Acta, **35**: 509–515 (1959).

GAILLARD, P. J. Parathyroid gland tissue and bone *in vitro*. Exptl. Cell Research Suppl., **3**: 154 – 169 (1955).

GAILLARD, P. J. Parathyroid and bone in tissue culture. In "The Parathyroids". R.O. GREEP et R.V. TALMAGE, eds., Springfield, Charles C. THOMAS, 20 – 45 (1961).

GEDALIA, I. et KLETTER, M. Effects of parathyroid hormone on bone composition in rats. Endocrinology, **74**: 165 – 169 (1964).

GLEY, E. Sur les fonctions du corps thyroïde. C. R. Soc. Biol. Paris, **43**: 841–842 (1891 a).

GLEY, E. Sur les fonctions de la glande thyroïde chez le lapin et chez le chien. C.R. Soc. Biol. Paris, **43**: 843–847 (1891 b).

GOLDHABER, P. Some current concepts of bone physiology. New Engl. J. Med., **266**: 870 – 877 (1962 a).

GOLDHABER, P. Some current concepts of bone physiology. New Engl. J. Med., **266**: 924 – 931 (1962 b).

GOLDSMITH, R., WULSIN, J. et WIESTER, M. J. Calcium kinetic studies in hypoparathyroidism, J. Lab. and Clin. Med., **58**: 820 (1961).

GRAN, F.C. Vitamin D and calcium absorption in parathyroidectomized rats. Acta Physiol. Scand., **49**: 211–215 (1960).

GROLLMAN, A. The role of the kidney in the parathyroid control of the blood calcium as determined by studies on the nephrectomised dog.
Endocrinology, **55**: 166–172 (1954).

HANSON, A. M. The hormone of the parathyroid gland. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **22**: 560–561 (1924).

HARRISON, H. C., HARRISON, H. E. et PARK, E. A. Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. Am. J. Physiol., **192**: 432–436 (1958).

HASTINGS, A. B. et MURRAY, H. A. Observations on parathyroidectomized dogs. J.Biol. Chem., **46**: 233 - 256 (1921).

HEANEY, R. P. et WHEDON, G. D. Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. J. Clin. Endocrinology, **18**: 1246 - 1267 (1958).

HEKKELMAN, J. W. Bone metabolism and the action of parathyroid extract : An enzymological approach. Thèse, Université de Leiden, pp. 131 (1963).

HIRSCH, P. F., GAUTHIER, G. F. et MUNSON, P. L. Thyroid hypocalcemic principal and recurrent laryngal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats.
Endocrinology. **73**: 244 - 252 (1963).

HIRSCH, P. F., VOELKEL, E. F. et MUNSON, P. L. Thyrocalcitonin : Hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. (sous presse).

HJORT, A. M., ROBINSON, S. C. et TENDICK, F. K. An extract obtained from the external bovine parathyroid glands capable of inducing hypercalcemia in normal and thyroparathyroidectomized dogs.
J. Biol. Chem., **65**: 117 – 128 (1925).

HOPKINS, T., HOWARD, J. E. et EISENBERG. H. Ultrafiltration studies on calcium and phosphorus in human serum. Bull. JOHNS HOPKINS Hosp., **91** : 1-21 (1952).

INGALLS, T. H., DONALDSON, G. et ALBRIGHT, F. The locus of action of the parathyroid hormone : Experimental studies with parathyroid extract on normal and nephrectomised rats. J. Clin. Invest., **22** : 603 - 608 (1943).

JOHNSTON, C. C., DEISS, W. P. et HOLMES, L. B. Effect of parathyroid extract on bone matrix hexosamine. Endocrinology, **68** : 484 – 491 (1961).

JOHNSTON, C. C., MINER, E. B. et DEISS, W. P. Effect of parathyroid hormone on bone collagen metabolism *in vitro*. J. Clin. Invest., **41** : 1369 (1962).

JOWSEY, J. ROWLAND, R. E., MARSHALL, J. H. et McLEAN, F. C. The effect of parathyroidectomy on haversian remodelling of bone.
Endocrinology, **63** : 903-908 (1958).

KENNY, A. D. Survival and serum calcium levels of rats after parathyroidectomy. Endocrinology, **70** : 715–722 (1962).

KIMBERG, D. V., SCHACHTER, D. et SCHENKER, H Active transport of calcium by intestine : effects of dietary calcium. Am. J. Physiol., **200** : 1256–1262 (1961).

KINNEY, V. R., TAUXE, W. N. et DEARING, W. H. Absorption of radiocalcium and its relation to dietary. calcium. J. Lab. and Clin. Med., **62** : 989 (1963).

KLEEMAN, C. R., BERNSTEIN, D., ROCKNEY, R., DOWLING, J. T. et MAXWELL, M. H. Studies on the renal clearance of diffusible calcium and the role of the parathyroid glands in its regulations.
Yale J. Biol. Med., **34** : 1–30 (1961).

KLEEMAN, C. R., TUTTLE, S. et BASSETT, S. H. Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia.
J. Clin. Endocrinology, **18** : 477–491 (1958).

KODICEK, E., CRUICKSHANK, E. M., DE LUCA, H. F., et RAISZ, L. G. Effects of vitamin D and parathyroidectomy on the absorption of Ca^{45} from *in vivo* loops of small intestine, Abstract Bone and Tooth Symposium. Proceedings of the first European Symposium, Oxford, 1963, H.J.J. BLACKWOOD, ed., London, Pergamon Press, 363 (1964).

KOHN, A. Studien über die Schilddrüse. Arch. für Mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, **44** : 366–422 (1895).

KRANE, S. M., BROWNELL, G. L., STANBURY, J. B. et CORRIGAN, H. Effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. J. Clin. Invest., **35** : 874–887 (1956).

KUMAR, M. A., FOSTER, G. V. et MacINTYRE, I. Further evidence for calcitonin, a rapid acting hormone which lowers plasma calcium. Lancet, II : 480–482 (1963).

LAFFERTY, F. W. et PEARSON, O. H. Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics in hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinology, **23** : 891–902 (1963).

LASSITER, W. E., GOTTSCHALK, C. W. et MYLLE, M. Micropuncture study of renal reabsorption of calcium in normal rodents.
Fed. Proc., **21** : 435 (1962).

LENGEMANN, F. W, Effects of thyroxine upon strontium and calciun metabolism of embryonic bone grown *in vitro*. Endocrinology, **70** : 774–780 (1962).

LIKINS, R.C., POSNER, A S S., KUNDE, M. L. et CRAVEN, D. L. Comparative metabolism of calcium and strontium in the rat. Arch. Biochem. Biophys., **83** : 472–481 (1959).

LOGAN, M. A., CHRISTENSEN, W. R. et KIRKLIN, J. W., Thyroid and parathyroid hormone effects on calcium and phosphorus metabolism.
Am. J. Physiol., **135** : 419–425 (1941–42).

Mac CALLUM, W. G, et VOEGTLIN, C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J. Exp. Med., **11** : 118–151 (1909).

Mac INTYRE, I., FOSTER, G. et KUMAR, M. A. Calcitonin. Bone and Tooth Symposium. Proceedings of the First European Symposium, Oxford, 1963, H. J. J. BLACKWOOD, ed., London, Pergamon Press, 217–223 (1964).

MARNAY, C. Absence d'action hypercalcémiante de l'hormone parathyroïdienne sur le rat mâle parathyroïdectomisé carencé en vitamine D.
J. Physiol. (Paris), **53** : 423–424 (1961).

MARNAY, C. et RAOUL, Y. Rôle indispensable de la vitamine D pour observer l'action hypercalcémiante de l'hormone parathyroïdienne chez le rat normal.
C. R. Soc. Biol., **153**: 1949–1951 (1959).

MATHIEU, H., HABIB, R., CUISINIER, P. MULLER, P. et ROYER, P. Néphrocalcinose du rat éthyroïdé à la naissance par l'iode 131. Rev. Franç. d' Etudes Clin. et Biol., **6** : 657–669 (1961).

McLEAN, F. C. The ultrastructure and function of bone.
Science, **127**: 451–456 (1958).

McLEAN, F. C. et BLOOM, W. Mode of action of parathyroid extract on bone. Science, **85**: 24 (1937).

McLEAN, F. C. et BLOOM, W. Calcification and ossification: mobilization of bone salt by parathyroid extract.
Arch. Pathol., **32** : 315 - 333 (1941).

McLEAN, F. C. et HASTINGS, A. B. A biological method for the estimation of calcium ion concentration.
J. Biol. Chem., **107**: 337 – 350 (1934).

MCLEAN, F. C. et HASTINGS, A. B. The state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionization of calcium. J. Biol. Chem., **108**: 285 – 322 (1935 a).

McLEAN, F. C. et HASTINGS, A. B. Clinical estimation and significance of calcium ion concentrations in the blood. Am. J. Med. Sci., **189** : 601 - 612 (1935 b).

McLEAN, F. C. et URIST, M. R. BONE : An introduction to the Physiology of Skeletal Tissue. Chicago, The University of Chicago Press, Ier End. (1955) : 2 ème edn. (1961).

MILHAUD, G. et AUBERT, J.-P. Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l' aide du calcium 45. Pathol. et Biol., **6** : 405 - 412 (1958).

MILHAUD. G. et AUBERT, J.–P. L'absorption du calcium au cours de la digestion chez l'homme.
Ann. de la nutrition et de l'Alimentation, **17** : B165-B180 (1963).

MILHAUD, G., AUBERT, J.-P. et BOURICHON, J. Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide de calcium 45. I. L'absorption du calcium au cours de la digestion. Pathol. Biol., **9** : 1761–1768 (1961).

MILHAUD, G.. AUBERT, J.-P., BOURICHON, J. et KLOTZ, H. P. Etudes du métabolisme du calcium par le calcium 45 dans la tétanie constitutionnelle et dans l'hypoparathyroidisme. Ann. d' Endocrinologie, **20** : 288-293 (1959).

MILHAUD, G. et BOURICHON, J. Etude du métabolisme du calcium chez l' homme à l'aide de calcium 45. L'hyperparathyroidie et l'hypoparathyroidie ; C. R. Acad. Sci. Paris, **258** : 3398 - 3401 (1964).

MILHAUD, G., REMAGEN, W., GOMES DE MATOS, A. et AUBERT; J.–P. Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide de calcium 45. I. Le rachitisme expérimental.
Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol., **5** : 254–261 (1960)

MILNE, M. D. Observations on the action of the parathyroid hormone, Clin. Sci., **10** : 472–486 (1951).

MONAHAN, E. P. et FREEMAN, S. The maintenance of a normal serum calcium by the parathyroid gland in nephrectomised dogs. Am. J. Physiol., **142** : 104–106 (1944).

MONNIER, A. M. et BONNET, V. L'action décalcifiante des phosphates et son rôle fonctionnel.
Arch. des Sci. Physiol., **1**: 81–110 (1947).

MUNSON, P. L. Studies on the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism.
Ann. N. Y. Acad. Sci., **60**: 776–795 (1955).

MUNSON, P. L. Recent advances in parathyroid hormone research. Fed. Proc., **19**: 593–600 (1960).

MUNSON, P. L. Biological assay of parathyroid hormone. In "The Parathyroids", R. O. GREEP et R. V. TALMAGE, eds., Springfield, Charles C. THOMAS, 94–118 (1961).

NEUFELD, A. H. et COLLIP, J. B. The primary action of the parathyroid hormone. Endocrinology, **30**: 135–141 (1942).

NEUHAUSEN, B. S. et MARSHALL, E. K. Jr. An electrochemical study of the condition of several electrolytes in the blood. J. Biol. Chem , **53**: 365–372 (1922).

NEUMAN, W. F. The influence of PTH on the cellular exchange and transport of phosphate. The Second parathyroid Symposium, Noordwijk Aan Zee, Néerland, 1964 (sous presse).

NEUMAN, W. F., FIRSCHEIN, H., CHEN, P. S., MULRYAN, B. J. et DI STEFANO, V. On the mechanism of action of parathyroid hormone.
J. Am. Chem. Soc., **78**: 3863–3864 (1956).

NEUMAN, W. F. et NEUMAN, M. W. The Chemical Dynamics of Bone Mineral. Chicago. The University of Chicago Press. (1958).

NEUMAN, W. F., NEUMAN, M. W. et MULRYAN, B. J. Parathyroid hormone and soft tissue calcium exchange. Abstract. Second European Symposium on calcified tissues, Liège, 1964, L. J. RICHELLE et M. J. DALLEMAGNE, eds., Collect. des Colloques de l' Université de Liège, p. 391 (1965).

PARHON, M. L'influence de la thyroïde sur le métabolisme du calcium. Mémoires de la Soc. Biol., **72**: 620 (1912).

PARROT, M. W., DURBIN, P. W. et BURG, J. J. Serum calcium levels in thyroid ablated rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **98**: 404 - 406 (1958).

PATT, H. M. et LUCKHARDT, A. B. Relation of a low blood calcium to parathyroid secretion. Endocrinology, **31**: 384 – 392 (1942).

PREMACHANDRA, B. N. et BLUMENTHAL, H. T. A method for determination of parathyroid secretion rate in the rat. Proc. Soc. Exp. BIOL. Med., **107**: 842 – 845 (1961).

PUGSLEY, L. I. et ANDERSON, E. The effect of desiccated thyroid, irradiated ergosterol and ammonium chloride on the excretion of calcium in rats. Biochem. J., **28**: 754 - 758 (1934 a).

PUGSLEY, L. I. et ANDERSON, E. The effect of administration of calciferol on the increased calcium excretion induced by thyroxin. Biochem. J., **28**: 1313 - 1315 (1934 b).

RAISZ, L. G et HAMMACK, D. F. Effect of parathyroidectomy on distribution of radiocalcium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **100**: 411 - 414 (1959).

RANNEY, R. E. Antagonism between oestrone and parathyriod extract in their effects upon bone accretion. Endocrinology, **65**: 594 - 601 (1959).

RASMUSSEN, H. The influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. Endocrinology, **65**: 517 - 519 (1959).

RASMUSSEN, H. et CRAIG, L. C. Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. J. Am. Chem. Soc., **81**: 5003 (1959).

RASMUSSEN, H. et CRAIG, L. C. Isolation and characterization of bovine parathyroid hormone. J. Biol. Chem., **236**: 759 - 764 (1961).

RASMUSSEN, H. et CRAIG, L. C. Isolation of a parathyroid polypeptide from acetic acid extracts of bovine parathyroid glands. J. Biol. Chem., **236** 1083–1086 (1961).

RASMUSSEN, H. et CRAIG, L C. Purification of bovine parathyroid hormone by gel filtration.
Biochim. Biophys. Acta. **56** 332–338 (1962).

RAY, R. D., ASLING, C. W., WALKER, D. G., SIMPSON, M. E., Li, C.H. et EVANS, H. M. Growth and differentiation of the skeleton in thyroidectomized-hypophysectiomized rats treated with thyroxin, growth hormone, and the combination. J. Bone and Joint Surg., **36**: A: 94–103 (1954).

RAY, R. D., SIMPSON, M. E. LI, C. H., ASLING, C.W. et EVANS, H. M. Effect of the pituitary growt and of thyroxin on growth and differentiation of the skelton of the rat thyroidectomized at birth. Am J. Anat., **86**: 479–516 (1950).

RAY, R. D., EVANS, H. M. et BECKS, H. Effect of the pituitary growth hormone on the epiphyseal disc of the tibia of the rat. Am. J Path., **17**: 509–528 (1941).

RICHELLE, L. J. One possible solution to the problem of the biochemistry of bone mineral.
Clin. Orthop., No. **33**: 211–219 (1964).

RICHELLE, L. J. et BRONNER, F. The calcium exchange reaction of bone *in vitro* effect of parathyroid extract. Biochem. Pharmacol., **12**: 647–659 (1963).

ROBERTSON, J. D. Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxoedema. Lancet, I, 672–675 (1942).

RONA, P. et TAKAHASHI, D. Beitrag zur Frag nach dem Verhalten des Calciums im Serum.
Biochem. Ztschr., **49**: 370–380 (1913).

ROSE, G. A. Determination of the ionised ultrafilterable calcium of normal human plasma.
Clin. Chim. Acta, **2**: 227–236 (1957).

ROSENTHAL, J. et DOLJANSKI, F. Biochemical growth patterns of normal and parathyroidectomized rats. Growth, **25**: 347–365 (1961).

RUCART, G. Valeur fonctionnelle des cellules parathyroïdiennes. C. R. Soc. Biol., **141**: 253-254 (1947)

RUCART, G. Hyperplasie parathyroïdienne expérimentale par hypervitaminose D_2 : Interprétation physiologique. C. R. Soc. Biol., **145**: 342-344 (1951),

SANDSTRÖM, J. Upsala läkareför, förhandl., **15**: 441 (1880) Traduction par C. M· SEIPEL, Bull. Inst. Hist. med., **6**: 179 (1938).

SCHACHTER, D.. KIMBERG, D. V. et SCHENKER, H. Active transport of calcium by intestine : action and bioassay of vitamin D. Am. J. Physiol., **200**: 1263–1271 (1961).

SCOW, R. O. Effect of growth hormone and thyroxin on growth and chemical composition of muscle, bone and other tissues in thyroidectomized–hypophysectomized rats. Am, J. Physiol., **196** 859–865 (1959).

SELYE, H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. Endocrinology, **16**: 547–558 (1932).

SELYE, H. Mechanism of parathyroid hormone action. Arch. Path. **34**: 625–632 (1942).

SHETLAR, M. R., BRADFORD, R. H., JOEL, W· et HOWARD, R. P. Effects of parathyroid extract of glycocoprotein and mucopolysaccharide components of serum and tissue. In "The Parathyroids" R. O. GREEP et R.V. TALMAGE, eds., Springfield, Charles C. THOMAS, 144–155 (1961).

SILBERBERG, M. et SILBERBERG, R. Changes in the skeletal tissues of mice following the administration of thyroxin. Growth, **4**: 305–314 (1940).

SOBEL, H.. BONORRIS, G. et SIDEMAN, M. Effect of cortisone, thyroxin and cold on femurs of guinea pigs. Am. J. Physiol., **199**: 1087–1089 (1960).

SPENCER, H., LI, M., SAMACHSON, J. et LASZLO, D. Metabolism of strontium 85 and calcium 45 in man. Metabolism Clin. and Exp., **9**: 916–925 (1960).

STOERK, H. C. Activity of parathyroid hormone in nephrectomized rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **54**: 50–53 (1943).

TALMAGE, R. V. Studies on the maintenance of serum calcium levels by parathyroid action on bone and kidney,
Ann. N.Y. Acad. Sci , **64**: 326–335 (1956).

TALMAGE, R. V. Use of radioisotopes in the study of the influence of parathyroid hormone on bone physiology.
Use of Radioisotopes in Animal Biol. Med. Sci,
Proc Conf. Mexico city, 1961, **2**: 71–82 (1962).

TALMAGE, R. V. et DOTY, S. B. The effect of sodium fluoride on parathyroid function in the rat as studied by peritoneal lavage.
Gen. and Comp. Endocrinology. **2**: 473–479 (1962).

TALMAGE, R. V. et ELLIOTT, J. R. Influence of parathyroids on intestinal absorption of radiocalcium and radiostrontium.
Fed. Proc., **17**: 160 (1958 a).

TALMAGE, R. V. et ELLIOTT, J. R. Removal of calcium from bone as influenced by the parathyroids.
Endocrinology, **62**: 717–722 (1958 b).

TALMAGE, R. V., ELLIOT, J. R. et ENDERS, A. C Parathyroid function as studied by continuous peritoneal lavage in nephrectomized rats. Endocrinology, **61**: 256–263 (1957 a).

TALMAGE, R. V. et KRAINTZ, F. W. Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **87**: 263–267 (1954).

TALMAGE, R. V., KRAINTZ, F. W. et BUCHANAN, G. D. Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **88**: 600–604 (1955).

TALMAGE, R. V,, KRAINTZ, F. W., FROST, R. C. et KRAINTZ, L. Evidence for a dual action of parathyroid extract in maintaining serum calcium and phosphate levels.
Endocrinology, **52**: 318–323 (1953).

TALMAGE, R. V., KRAINTZ, L. et TOFT, R. J. Parathyroid secretion : Evidence for its control by ionic calcium levels.
First international Congress of Endocrinology : Advance abstracts of shot communications, 491 (1960).

TALMAGE, R. V., SCHOOLEY, J. C. et COMAR, C. L. Differential removal of strontium 85 and calcium 45 from rat skeleton by peritoneal lavage.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **95**: 413–417 (1957 b).

TODD, A. S., FOSGATE, O. T., CRAGLE, R. G. et KAMAL, T. H. Parathyroid action on calcium, phosphorus, magnesium and citric acid in dairy cattle.
Am. J. Physiol., **202**: 987–990 (1962).

TORIBARA, T. Y., TEREPKA, A. R. et DEWEY, P. A. The ultrafiltrable calcium of human serum. I. Ultrafiltration methods and normal values.
J. Clin. Invest., **36**: 738–748 (1957).

TOVERUD, S. U. Parathyroid effect on intestinal absorption of calcium and on secretion of calcium with the digestive juices in vitamin D– deficient rats.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 234, **62**: 1–31 (1964).

TWEEDY, W. R., L'HEUREUX, M. V. et ZORN, E. M. Excretion of administered radiocalcium following thyroparathyroidectomy, or bilateral nephrectomy, and the injection of parathyroid extract.
Endocrinology, **47**: 219-227 (1950).

WALSER, M. The separate effects of hyperparathyrodism, hypercalcemia of maligancy, renal failure and acidosis on the state of calcium, phosphate and other ions in plasma.
J. Clin. Invest., **41**: 1454–1471 (1962).

WASSERMAN, R. H. et COMAR, C. L. The parathyroids and the intestinal absorption of calcium, strontium and phospbate ions in the rat.
Endocrinology, **69**: 1074–1079 (1961).

WESSON, L. G. Jr. et LAULER, D. P. Nephron reabsorptive site for calcium and magnesium in the dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **101**: 235–236 (1959).

WIDROW, S. H. et LEVINSKY, N. G. The effect of parathyroid extract on renal tubular calcium reabsorption in the dog. J. Clin Invest., **41**: 2151–2159 (1962).

WOODS, K. R. et ARMSTRONG, W. D. Aetion of parathyroid extracts on stable bone mineral using radiocalcium as tracer. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **91**: 255–258 (1956).

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"Le Problème de la calcitonie, le rôle éventuel"

Vu et approuvé :

Paris, le 22 JUIN *1966.*

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc Zamansky

Vu
et Permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean Roche

Printed at St. Joseph's Press. Trivandrum-14.